

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. Mai 2006 (18.05.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/050976 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/012127

(22) Internationales Anmeldedatum:

11. November 2005 (11.11.2005)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2004 054 634.7

12. November 2004 (12.11.2004) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): SCHWARZ PHARMA AG [DE/DE]; Alfred-Nobel-
Strasse 10, 40789 Monheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GMEINER, Peter
[DE/DE]; Sebalder Forstweg 24, 91054 Buckenhof (DE).
SCHLOTTER, Karin [DE/DE]; Spitalgasse 5, 86732
Oettingen (DE). HÜBNER, Harald [DE/DE]; Reu-
endorfer Weg 7, 91336 Heroldsbach (DE). SCHMIDT,
Dirk [DE/DE]; Bleer Strasse 43, 40789 Monheim (DE).
BUCHHOLZ, Monika [DE/DE]; Talstrasse 194, 40764
Langenfeld (DE).

(74) Anwalt: DRESSEN, Frank; Schwarz Pharma AG, Al-
fred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii)
- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, die Priori-
tät einer früheren Anmeldung zu beanspruchen (Regel 4.17
Ziffer iii)
- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv)

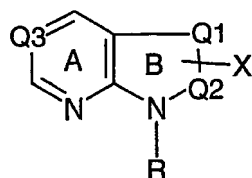
Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

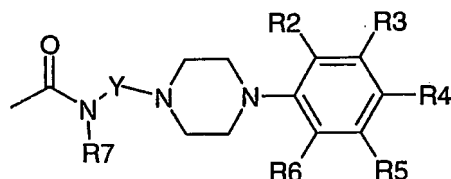
Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: AZAINDOLE CARBOXAMIDES

(54) Bezeichnung: AZAINDOLCARBOXAMIDE



Formel I



Formel X1

(57) Abstract: The invention relates to azain-
dole derivatives of general formula (I), wherein
X represents a group of general formula (X1).
Said compounds have a therapeutic potential in
the treatment of diseases that are accompanied
by an impaired dopamine metabolism and/or ab-
normal serotonin-5-HT1a signal transmission.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegenden
Patentanmeldung betrifft Azaindol-Derivate
der allgemeinen Formel (I) wobei X eine
Gruppe mit der allgemeinen Formel X1 wie
folgt darstellt Formel (X1). Die Verbindungen
haben therapeutisches Potenzial bei der
Behandlung von Erkrankungen, die mit einem
gestörten Dopaminstoffwechsel und/oder einer
gestörten Serotonin-5-HT1a Signalübertragung
einhergehen.

WO 2006/050976 A1

AZAINDOCARBOXAMIDE

Dopamin gilt als wichtiger Neurotransmitter des zentralen Nervensystems. Seine Wirkung vermittelt Dopamin durch Bindung an fünf verschiedene Dopaminrezeptoren. Diese lassen sich aufgrund ihrer Morphologie und ihrer Art der Signalübertragung in die Klassen D1-like (D1 und D5) sowie D2-like (D2-, D3- und D4-Rezeptoren) einteilen (Neve, K.A. *The Dopamine Receptors*. Humana Press, 1997). Vor allem die Subtypen der D2-Familie spielen bei der Regulation zentralnervöser Vorgänge eine wichtige Rolle. Während die D2-Rezeptoren überwiegend in den Basalganglien exprimiert werden und dort an der Kontrolle und Modulation neuromotorischer Schaltkreise beteiligt sind, befinden sich D3-Rezeptoren vor allem im mesolimbischen System, in dem emotionale und kognitive Vorgänge gesteuert werden. Störungen in der Signaltransduktion dieser Rezeptoren führen zu zahlreichen neuropathologischen Veränderungen, die zum Teil schwerwiegende Erkrankungen hervorrufen. Somit stellt insbesondere der D3-Rezeptor ein vielversprechendes Target für die Entwicklung von Wirkstoffen zur Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen wie der Schizophrenie oder der unipolaren Depressionen, von Bewusstseinsstörungen sowie zur Behandlung neurodegenerativer Krankheiten wie dem Parkinsonismus und den im Zuge einer Langzeittherapie auftretenden Dyskinesien, aber auch zur Behandlung von Drogenabhängigkeit (Pulvirenti, L. et al. *Trends Pharmacol. Sci.* **2002**, 23, 151-153, Joyce, J.N. *Pharmacol. Ther.* **2001**, 90, 231-259) dar. Anzustreben ist dabei ein möglichst D3-Rezeptor-selektives Bindungsprofil für solche Wirksubstanzen. Je nach intrinsischer Aktivität (voller Agonist, partieller Agonist, Antagonist oder inverser Agonist) können solche Liganden stimulierend, modulierend oder auch hemmend auf das pathologisch veränderte Dopamin-Signaltransduktionssystem Einfluß nehmen und somit zur Therapie dieser Erkrankungen eingesetzt werden.

Verbindungen mit Arylpiperazin-Struktur sind bereits als dopaminrezeptoraktive Liganden beschrieben worden (Robarge, M.J. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 3175-3186). Weiterhin sind Benzamide und Naphthamide mit Arylpiperazin-Partialstruktur als Liganden von Dopaminrezeptoren bekannt (Perrone, R. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 4903-4909; EP 0 779 284 A1). Vor kurzer Zeit wurden auch Heteroarenamide als D3-Rezeptor-aktive Verbindungen beschrieben (Bettinetti, L. et al. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 4594-4597, Leopoldo, M. et al. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 5727-5735, WO 2004004729 A1). Kürzlich wurde außerdem von einem Phenylpiperazinylnaphthamid als selektiven D3-

Partialagonisten berichtet, der im Tiermodell hoffnungsvolle Aktivitäten zeigt, die für die Behandlung der Kokainsucht eingesetzt werden könnten (Pilla, M. et al. *Nature* **1999**, *400*, 371-375). Darüber hinaus konnte aufgrund der charakteristischen Eigenschaften dieser Verbindung eine Aufhebung der bei einer Langzeittherapie des Parkinsonismus mit dem
5 Arzneistoff L-DOPA verursachten schweren Bewegungsanomalien (Dyskinesien) erzielt werden (Bezard, E. et al. *Nature Med.* **2003**, *9*, 762-767). Neueste Literatur beschreibt die neuroprotektive Wirkung D3-selektiver Partialagonisten gegen MPTP-induzierten Neuronenverlust bei Mäusen als murines Modell des Parkinsonismus (Boeckler, F. et al. *Biochem. Pharmacol.* **2003**, *6*, 1025-1032).

10

Aus der Reihe der Arylpiperazinyheteroarencarboxamide sind vor allem Strukturbeispiele mit sauerstoff-, schwefel- oder stickstoffhaltigen Heteroarencarbonsäurekomponenten beschrieben (ES 2027898; EP 343 961; US 3646047; US 3734915; WO 2004/024878; Leopoldo, M. et al. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 5727-5735, Bettinetti, L. et al. *J. Med. Chem.*
15 **2002**, *45*, 4594-4597; WO 2004004729 A1).

Das gemeinsame Strukturmerkmal vieler hochaffiner Dopaminrezeptor-Liganden besteht aus einer variabel substituierten Phenylpiperazinpartialstruktur, die über einen mehrere Kohlenstoffe langen Abstandshalter an ein Aryl- oder Heteroarylcarboxamid geknüpft ist.

20

Solche Verbindungen sind beispielsweise beschrieben in Bettinetti, L. et al. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4594-4597, Campiani, G. et al. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3822-3839 und Hackling, A. et al. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3883-3889.

Bisher sind nur Carboxamid-substituierte heteroaromatische Systeme beschrieben
25 worden, die ein Heteroatom im Pentazyklus aufweisen. Heteroatome im aromatischen Hexazyclus sind bisher nur in solchen Verbindungen aus dem Stand der Technik bekannt, die ein Stickstoffatom in der Anellierungsstelle des Bicyclus aufweisen, wie zum Beispiel bei Pyrazolo[1,5-a]pyridinen. Allerdings weist ein Stickstoffatom in besagter Anellierungsstelle keine basischen Eigenschaften auf.

30

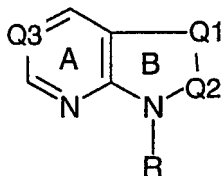
Im Rahmen von intensiven Struktur-Wirkungsuntersuchungen von Dopaminrezeptorliganden wurde nun überraschend festgestellt, dass der Dopamin D3-Rezeptor auch Heteroarencarboxamide als hochaffine Liganden erkennt, die ein Stickstoffatom mit basischen Eigenschaften im sechsgliedrigen aromatischen Ringsystem enthalten.

35

Gegenstand der Erfindung sind somit Azaindole mit einem basischen Stickstoff im Sechsring des Heterocyclus, die in 2 oder 3-Position des 5-Rings mit einer Carboxamideinheit substituiert sind. Diese zeigten bei *in vitro* Untersuchungen hohe Affinität und selektive Bindungseigenschaften am D3-Rezeptor. Einige Verbindungen
 5 weisen zudem auch bemerkenswerte Affinität zu serotonergen Rezeptoren, insbesondere zum 5-HT1a-Rezeptor auf.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen könnten somit wertvolle Therapeutika zur Behandlung von ZNS-Erkrankungen, wie beispielsweise Schizophrenie oder
 10 verschiedenen Arten der Depression, zur Neuroprotektion bei neurodegenerativen Erkrankungen, bei Suchterkrankungen, Glaukoma, kognitiven Störungen, Restless Leg Syndrom, Hyperaktivitätssyndrom (ADHS), Hyperprolaktinämie, Hyperprolaktinom, Autismus, bei idiopathischen oder Medikamenten-induzierten extrapyramidalmotorischen Bewegungsstörungen, z.B. Akathisie, Rigor, Dystonie und Dyskinesien sowie
 15 verschiedenen Erkrankungen des Urinaltraktes darstellen.

Gegenstand dieser Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I,



Formel I

20 in der bedeuten:

A ist ein aromatischer 6-gliedriger Ring, dessen ringbildende C-Atome unabhängig voneinander jeweils einen Substituenten R1 tragen können;

25 B ist ein aromatischer 5-gliedriger Ring, der genau eine Gruppe X trägt;

Q1 ist N, N-R'; S, O, CH, C-R1 oder C-X;

Q2 ist CH, C-R1 oder C-X, wobei entweder Q1 oder Q2 eine Gruppe C-X bilden;

30

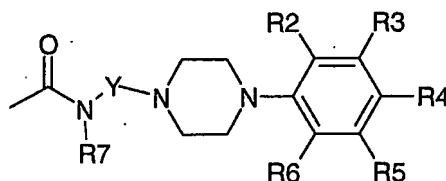
Q3 ist N, CH oder C-R1

- R1 ist jeweils unabhängig ausgewählt aus Hydroxy, Alkyl, Alkyloxy, Alkylthio, Alkenyl, Alkinyl, Phenyl, Phenylalkyl, Phenoxy, Halogen, Trifluormethyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, Phenylalkylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Phenylalkyloxycarbonyl, Cyano, Nitro, Amino, Carboxy, Sulfo, Sulfamoyl, Sulfonylamino, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino

- R' ist ausgewählt aus Wasserstoff, Alkyl, Phenyl, Phenylalkyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, Phenylalkylcarbonyl und Phenylsulfonyl;

- R fehlt, wenn Q1 N-R', S oder O repräsentiert oder R ist ausgewählt aus Wasserstoff, Alkyl, Phenyl, Phenylalkyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, Phenylalkylcarbonyl und Phenylsulfonyl, wenn Q1 N, CH, C-R1 oder C-X ist.

- X ist eine Gruppe mit der allgemeinen Formel X1



Formel X1

wobei gilt:

- Y ist eine unverzweigte, gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffkette mit 2-5 Kohlenstoffatomen oder eine Kette $-(CH_2)_o-Z-(CH_2)_p$, worin Z ausgewählt ist aus den Resten Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl, wobei o und p jeweils unabhängig voneinander den Wert 0, 1, 2 oder 3 haben und wobei die Summe aus o und p höchstens 3 ist;
- R2, R3, R4, R5 und R6 sind jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Hydroxy, Alkyl, Alkyloxy, Alkylthio, Alkenyl, Alkinyl, Phenyl, Phenylalkyl, Phenoxy, Halogen, Trifluormethyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, Phenylalkylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Phenylalkyloxycarbonyl, Cyano, Nitro, Amino, Carboxy, Sulfo, Sulfamoyl, Sulfonylamino, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino, wobei zwei benachbarte Reste R2, R3, R4, R5 und R6 auch gemeinsam mit den C-Atomen des Phenylrings an die sie gebunden sind, einen sauerstoffhaltigen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bilden können;

R7 ist Alkyl oder, bevorzugt, Wasserstoff;

in Form der freien Base, deren physiologisch akzeptable Salze sowie möglicher

5 Enantiomere, Diastereomere und Tautomere:

In einer Ausführungsform der Erfindung weisen die beiden Ringe A und B neben der Gruppe X höchstens 3, 2 oder 1 Substituenten R1 auf oder sind abgesehen von der Gruppe X unsubstituiert.

10

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung sind die Substituenten R1 des Heteroarens in den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy; Fluor; Chlor; Brom; Trifluormethyl; Cyano; Amino; Carboxy; Sulfo; Sulfamoyl; unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituiertes C1-C6 Alkyl; unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituiertes C1-C6 Alkyloxy; unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituiertes C1-C6 Alkylthio; unsubstituiertes C2-C6 Alkynyl; unsubstituiertes oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiertes Phenyl; Phenyl(C1-C6)Alkyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist und
15 wobei das C1-C6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; unsubstituiertes oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einem oder mehreren Methoxygruppen substituiertes Phenoxy; -C(O)-(C1-C6)Alkyl, wobei das Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; -C(O)-Phenyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist; -C(O)-
20 (C1-C6)Alkyl-Phenyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist und wobei das C1-C6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; C1-C6 Alkyloxycarbonyl, wobei das Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; Phenyl(C1-C6)Alkyloxycarbonyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist und wobei das C1-C6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; C1-C6 Alkylaminosulfonyl, insbesondere Methylaminosulfonyl und C1-C6 Alkylsulfonylamino; insbesondere Methansulfonylamino.

30

R2, R3, R4, R5 und R6 sind in den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I bevorzugt und jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Hydroxy; Fluor; Chlor; Brom; Trifluormethyl; Cyano; Amino; Carboxy; Sulfo;

35

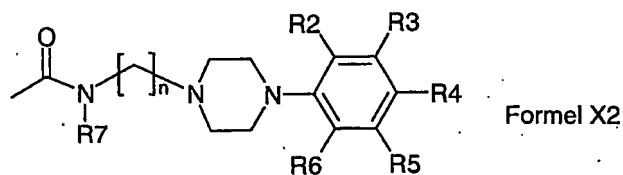
Sulfamoyl; unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituiertes C1-C6 Alkyl; unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituiertes C1-C6 Alkyloxy; unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituiertes C1-C6 Alkylthio; unsubstituiertes C2-C6 Alkynyl; unsubstituiertes oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiertes Phenyl; Phenyl(C1-C6)Alkyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist und wobei das C1-C6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; unsubstituiertes oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einem oder mehreren Methoxygruppen substituiertes Phenoxy; -C(O)-C1-C6 Alkyl, wobei das Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; -C(O)-Phenyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist; -C(O)-(C1-C6)-Alkyl-Phenyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist und wobei das C1-C6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; C1-C6 Alkyloxycarbonyl, wobei das Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; Phenyl(C1-C6)Alkyloxycarbonyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist und wobei das C1-6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; C1-C6 Alkylaminosulfonyl, insbesondere Methylaminosulfonyl und C1-C6 Alkylsulfonylamino, insbesondere Methansulfonylamino, oder zwei benachbarte Reste R2, R3, R4, R5 und R6 bilden gemeinsam mit den C-Atomen des Phenylrings an die sie gebunden sind, einen sauerstoffhaltigen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist Y in den erfindungsgemäßen Verbindungen eine Kette $-(CH_2)_p-Z-(CH_2)_o-$, wobei Z ausgewählt ist aus den Resten Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl, und wobei p und o unabhängig voneinander ausgewählt sind aus 0, 1 und 2 und zusammen einen Wert von höchstens 2 oder 1 ergeben oder beide 0 sind.

Y ist in in den Verbindungen der allgemeinen Formel I, bzw. X1 bevorzugt eine Kohlenwasserstoffkette der Formel $-(CH_2)_q-$ mit $q = 2, 3, 4$ oder 5 , ganz besonders bevorzugt mit $n = 4$ oder 5 .

X stellt somit besonders bevorzugt eine Gruppe der allgemeinen Formel X2

7



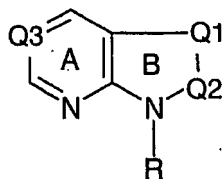
dar, in der n den Wert 2-5 und besonders bevorzugt den Wert 4 oder 5 hat und die Substituenten R2, R3, R4, R5, R6 und R7 die Bedeutung haben, wie weiter oben beschrieben.

In einer bevorzugten Ausführungsform steht wenigstens einer der beiden Reste R2 und R3 für einen von Wasserstoff abweichenden Substituenten, insbesondere für Halogen, C1-C6 Alkyl oder C1-C6 Alkyloxy, während die Reste R4, R5 und R6 in den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I bzw. in Formel X1 und Formel X2 jeweils für Wasserstoff stehen.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist einer der beiden Substituenten R2 oder R3 ein Halogen, insbesondere Fluor oder Chlor, besonders bevorzugt sind R2 und R3 beide Halogen, ganz besonders bevorzugt Chlor.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung bilden in den Verbindungen der allgemeinen Formel I zwei benachbarte Substituenten ausgewählt aus R2, R3, R4, R5 und R6, und insbesondere die Substituenten R2 und R3 gemeinsam mit dem Phenylrest, an den sie gebunden sind, ein Chroman, Tetrahydrobenzoxepin oder Dihydrobenzofuran.

Ein weiterer bevorzugter Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel I in Ausführungsformen, wie nachfolgend unter „Formel Ia“ beschrieben:



Formel Ia

wobei gilt:

A ist ein aromatischer 6-gliedriger Ring, dessen ringbildende C-Atome unabhängig voneinander jeweils einen Substituenten R1 tragen können;

B ist ein aromatischer 5-gliedriger Ring, der genau eine Gruppe X trägt;

5

Q1 ist N, N-R'; CH; C-R1 oder C-X;

Q2 ist CH; C-R1 oder C-X, wobei entweder Q1 oder Q2 eine Gruppe C-X bilden;

10

Q3 ist N, CH oder C-R1

R1 ist in den Verbindungen der allgemeinen Formel Ia jeweils unabhängig ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy; Fluor; Chlor; Brom; Trifluormethyl; Cyano; Amino; Carboxy; Sulfo; Sulfamoyl; unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituiertes C1-C6 Alkyl; unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituiertes C1-C6 Alkyloxy; unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituiertes C1-C6 Alkylthio; unsubstituiertes C2-C6 Alkynyl; unsubstituiertes oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiertes Phenyl; Phenyl(C1-C6)Alkyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist und wobei das C1-C6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; unsubstituiertes oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einem oder mehreren Methoxygruppen substituiertes Phenoxy; -C(O)-(C1-C6)Alkyl, wobei das Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; -C(O)-Phenyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist; -C(O)-(C1-C6)Alkyl-Phenyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist und wobei das C1-C6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; C1-C6 Alkyloxycarbonyl, wobei das Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; Phenyl(C1-C6)Alkyloxycarbonyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist und wobei das C1-C6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; C1-C6 Alkylaminosulfonyl, insbesondere Methylaminosulfonyl und C1-C6 Alkylsulfonylamino; insbesondere Methansulfonylamino.

R' ist ausgewählt aus Wasserstoff; unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituiertes C1-C6 Alkyl; unsubstituiertes oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiertes Phenyl; Phenyl(C1-C6)Alkyl, wobei das Phenyl

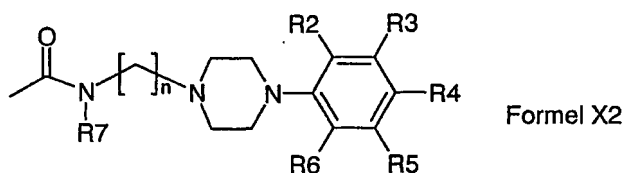
35

unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist und wobei das C1-C6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; -C(O)-(C1-C6)Alkyl, wobei das Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; -C(O)-Phenyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist; -C(O)-(1-C6)Alkyl-Phenyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist und wobei das C1-C6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; und Phenylsulfonyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist;

wenn Q1 N-R' repräsentiert, fehlt R;

wenn Q1 N, CH, C-R1 oder C-X repräsentiert, ist R ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff; unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituiertes C1-C6 Alkyl; unsubstituiertes oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiertes Phenyl; Phenyl(C1-C6)Alkyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist und wobei das C1-C6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; -C(O)-(C1-C6)Alkyl, wobei das Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; -C(O)-Phenyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist; -C(O)-(C1-C6)Alkyl-Phenyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist und wobei das C1-C6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; und Phenylsulfonyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist;

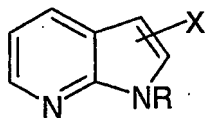
X ist in Verbindungen der allgemeinen Formel Ia eine Gruppe der allgemeinen Formel X2



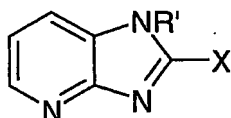
in der n den Wert 2-5 und besonders bevorzugt der Wert 4 oder 5 hat und in der die Substituenten R2, R3, R4, R5, R6 und R7 bevorzugt und jeweils unabhängig voneinander

- ausgewählt sind aus der Gruppe Gruppe Wasserstoff, Hydroxy; Fluor; Chlor; Brom; Trifluormethyl; Cyano; Amino; Carboxy; Sulfo; Sulfamoyl; unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituiertes C1-C6 Alkyl; unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituiertes C1-C6 Alkyloxy; unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituiertes C1-C6 Alkylthio; unsubstituiertes
- 5 C2-C6 Alkyl; unsubstituiertes oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiertes Phenyl; Phenyl(C1-C6)Alkyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist und wobei das C1-C6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; unsubstituiertes oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einem oder
- 10 mehreren Methoxygruppen substituiertes Phenoxy; -C(O)-C1-C6 Alkyl, wobei das Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; -C(O)-Phenyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist; -C(O)-(C1-C6)-Alkyl-Phenyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren
- 15 Methoxygruppen substituiert ist und wobei das C1-C6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; C1-C6 Alkyloxycarbonyl, wobei das Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; Phenyl(C1-C6)Alkyloxycarbonyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist und wobei das C1-6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; C1-C6
- 20 Alkylaminosulfonyl, insbesondere Methylaminosulfonyl und C1-C6 Alkylsulfonylamino, insbesondere Methansulfonylamino, oder zwei benachbarte Reste R2, R3, R4, R5 und R6 bilden gemeinsam mit den C-Atomen des Phenylrings an die sie gebunden sind, einen sauerstoffhaltigen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring.
- 25 R7 ist C1-6 Alkyl oder, bevorzugt, Wasserstoff;
- in Form der freien Base, deren physiologisch akzeptablen Salze sowie möglicher Enantiomere, Diastereomere und Tautomere.
- 30 Beispielhafte Verbindungen der Formel I bzw. Ia sind ausgewählt aus

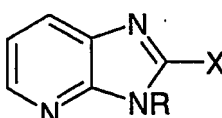
11



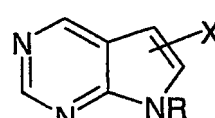
Formel II



Formel IIIa



Formel IIIb



Formel IV

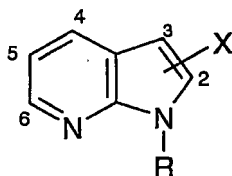
wobei

- 5 R, R' und X jeweils die Bedeutung haben, wie weiter vorstehend unter den Formeln I und Ia beschrieben und

die C-Atome des Rings A unabhängig voneinander jeweils einen Substituenten R1 tragen können, wie weiter vorstehend unter den Formeln I und Ia definiert.

10

In einer bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel II



Formel II

in der bedeuten:

15

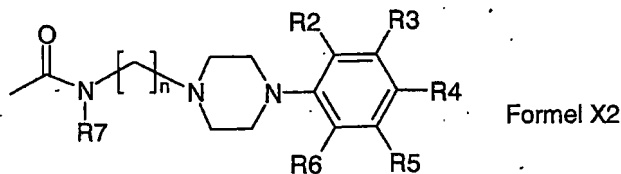
der Substituent X ist mit Position 2 oder 3 des Pyrrolo[2,3-b]pyridins verknüpft und stellt eine Gruppe dar, wie weiter vorstehend unter Formel I oder Formel Ia beschrieben;

- das Pyrrolo[2,3-b]pyridin kann in den Positionen 4-6 des A-Rings oder an der nicht mit X verknüpften Position 2 oder 3 des B-Rings jeweils Substituenten R1 tragen, wie weiter vorstehend unter Formel I oder Formel Ia beschrieben, wobei das Pyrrolo[2,3-b]pyridin bevorzugt höchstens zwei Substituenten R1 und besonders bevorzugt unsubstituiert ist;

- R ist eine Gruppe wie weiter vorstehend unter Formel I oder Formel Ia beschrieben und ist bevorzugt ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe oder ein Phenylsulfonyl;

25

der Substituent X ist in den Verbindungen der allgemeinen Formel II bevorzugt als eine Gruppe der allgemeinen Formel X2 ausgebildet



5 in der gilt:

n ist 2, 3, 4 oder 5 und besonders bevorzugt 4 oder 5;

R2, R3, R4, R5, R6 und R7 sind Substituenten, wie weiter vorstehend unter Formel I oder
 10 Formel Ia beschrieben; in bevorzugten Ausführungsformen sind dabei R4, R5 und R6
 jeweils Wasserstoff, während R2 und R3 beispielhaft ausgewählt sind aus Wasserstoff,
 Chlor, Fluor, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Methyl, Ethyl und Propyl; in einer anderen
 bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel
 II, wobei mindestens einer der Substituenten R2 oder R3 ausgewählt ist aus Chlor, Fluor
 15 Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Methyl, Ethyl und Propyl.

Beispielhafte Verbindungen sind

20 N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl) -1*H*-butylpyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-ylcarbamid

N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl) -1*H*-butyl-1-phenylsulfonylpyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-
 ylcarbamid

25 N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl) -1*H*-butylpyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-ylcarbamid

N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl) -1*H*-butyl-1-phenylsulfonylpyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-
 ylcarbamid

30 N-4-[4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid

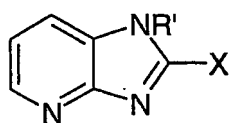
N-4-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid

- N-4-[4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid
- 5 N-4-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid
- N-4-[4-(2-Ethoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid
- 10 N-4-[4-(2,3-Dimethylphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid
- N-4-[4-(Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-carbamid
- 15 N-4-[4-(Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-carbamid
- N-4-[4-(Chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-carbamid
- 20 N-4-[4-(Chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-carbamid
- N-4-[4-(2,3,4,5-Tetrahydrobenzo[*b*]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-carbamid
- 25 N-4-[4-(2,3,4,5-Tetrahydrobenzo[*b*]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-carbamid
- N-4-[4-(Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid
- 30 N-4-[4-(Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid
- N-4-[4-(Chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid
- 35 N-4-[4-(Chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid

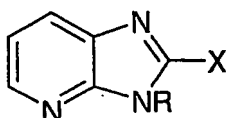
N-4-[4-(2,3,4,5-Tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid

N-4-[4-(2,3,4,5-Tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid

in einer anderen bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel IIIa oder IIIb



Formel IIIa



Formel IIIb

in der bedeuten:

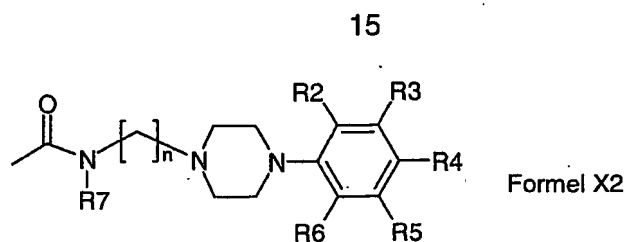
der Substituent X stellt eine Gruppe dar, wie weiter vorstehend unter Formel I oder Formel Ia beschrieben,

das Imidazo[4,5-*b*]pyridin kann im A-Ring ein oder mehrere Substituenten R1 tragen, wie weiter vorstehend unter Formel I oder Formel Ia beschrieben, wobei der A-Ring bevorzugt höchstens zwei Substituenten R1 trägt und in einer bevorzugten Ausführungsform unsubstituiert ist;

R und R' sind Gruppen, wie weiter vorstehend unter Formel I oder Formel Ia beschrieben.

Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel IIIb, insbesondere, wenn der Substituent R ein Wasserstoffatom oder ein Phenylsulfonyl ist.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist der Substituent X in den Verbindungen der allgemeinen Formel III, insbesondere in den Verbindungen der Formel IIIb, als eine Gruppe der allgemeinen Formel X2 ausgebildet



in der gilt:

5

n ist 2, 3, 4 oder 5 und besonders bevorzugt 4 oder 5;

- R2, R3, R4, R5, R6 und R7 sind Substituenten wie weiter vorstehend unter Formel I oder Formel Ia beschrieben; in bevorzugten Ausführungsformen sind dabei R4, R5 und R6
 10 jeweils Wasserstoff, während R2 und R3 beispielhaft ausgewählt sind aus Chlor, Fluor, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Methyl, Ethyl und Propyl; in einer anderen bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel III, wobei mindestens einer der Substituenten R2 oder R3 eine Methoxygruppe oder ein
 Halogenatom ist. In einer anderen Ausführungsform ist der Substituent R4 ein von
 15 Wasserstoff abweichender Substituent, z.B. Fluor.

Beispielhafte Verbindungen der Formel III sind

20 N-4-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-carbamid

N-4-[4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-carbamid

N-4-[4-(2-Chlorphenyl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-carbamid

25 N-4-[4-(2,3-Dimethylphenyl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-carbamid

N-4-[4-(4-Fluorphenyl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-carbamid

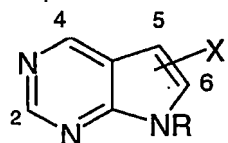
N-4-[4-(2,3-Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-carbamid

30

N-4-[4-(Chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-carbamid

N-4-[4-(2,3,4,5-Tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-
b]pyridin-2-carbamid

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung Verbindungen der
5 allgemeinen Formel IV



Formel IV

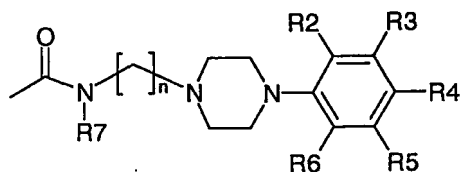
in der bedeuten:

- 10 der Substituent X ist in den Positionen 5 oder 6 mit dem Heteroarenkern verknüpft und stellt eine Gruppe dar, wie weiter vorstehend unter Formel I oder Formel Ia beschrieben;

- das Pyrrolo[2,3-d]pyrimidin kann in den Positionen 2 und 4 des A-Rings oder an der nicht mit X verknüpften Position 5 oder 6 des B-Rings jeweils Substituenten R1 tragen, wie
15 weiter vorstehend unter Formel I oder Formel Ia beschrieben; in beispielhaften Ausführungsformen trägt eine Verbindung der Formel IV ein oder zwei Substituenten R1, die ausgewählt sind aus Hydroxy und C1-C3 Alkyl; in einer anderen Ausführungsform trägt das Pyrrolo[2,3-d]pyrimidin keinen Substituenten R1;

- 20 R ist in Verbindungen der Formel IV eine Gruppe, wie weiter vorstehend unter Formel I oder Formel Ia beschrieben und repräsentiert bevorzugt Wasserstoff, Phenylsulfonyl oder unsubstituiertes oder ein mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes Phenyl.

- In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist der Substituent X in den
25 Verbindungen der allgemeinen Formel IV, insbesondere in den Verbindungen der Formel IIb, als eine Gruppe der allgemeinen Formel X2 ausgebildet



Formel X2

in der gilt:

n ist 2, 3, 4 oder 5 und besonders bevorzugt 4 oder 5;

5

R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ und R₇ sind Substituenten, wie weiter vorstehend unter Formel I oder Formel Ia beschrieben; in bevorzugten Ausführungsformen sind dabei R₄, R₅ und R₆ jeweils Wasserstoff, während mindestens einer der Substituenten R₂ und R₃ beispielhaft ausgewählt ist aus Chlor, Fluor, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Methyl, Ethyl und Propyl; in einer bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel IV, wobei mindestens einer der Substituenten R₂ oder R₃ eine Methoxygruppe oder ein Halogenatom ist.

10

Beispielhafte Verbindungen der Formel IV sind

15

N-4-[4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl]butyl-5-methyl-4-hydroxy-7-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-carbamid und Tautomere davon

20

N-4-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-5-methyl-4-hydroxy-7-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-carbamid und Tautomere davon

N-4-[4-(2,3-Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-5-methyl-4-hydroxy-7-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-carbamid und Tautomere davon

25

N-4-[4-(Chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-5-methyl-4-hydroxy-7-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-carbamid und Tautomere davon

N-4-[4-(2,3,4,5-Tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-5-methyl-4-hydroxy-7-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-carbamid und Tautomere davon.

30

Die Erfindung betrifft auch physiologisch akzeptable Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen. Beispiele für solche Salze sind in den nachstehenden Definitionen beschrieben.

35

Dem Fachmann ist ferner klar, dass je nach Wahl der Substituenten geometrische Isomere und/oder optisch aktive Verbindungen entstehen können. In diesem Fall sind

sowohl die Isomere, Racemate als auch die jeweiligen reinen enantiomeren bzw. gegebenenfalls diastereomeren Formen Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Die Erfindung umfasst ferner Tautomere der genannten Verbindungen. So ist dem Fachmann beispielsweise klar, dass eine Hydroxygruppe in einem (hetero-)aromatischen Ring durch Tautomerie als Oxogruppe vorliegen kann.

Die in der Beschreibung und in den anliegenden Patentansprüchen genannten Substituenten umfassen insbesondere die nachfolgend erläuterten Gruppen.

- 10 "Alkyl" kann eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe sein, die vorzugsweise 1 bis 10 C-Atome, besonders bevorzugt 1 bis 6 C-Atome („C1-C6 Alkyl“) und ganz besonders bevorzugt 1, 2 oder 3 C-Atome aufweist. „C1-C6 Alkyl“ umfasst z.B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, Neopentyl, t-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 1-Ethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl und n-Hexyl.
- 15 „Alkyl“ kann auch zyklisch sein oder einen zyklischen Teil enthalten, wobei Zyklen mit 3-7 C-Atomen bevorzugt werden, z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl. Bevorzugt ist „Alkyl“ nicht zyklisch und enthält keinen zyklischen Teil. Alkylgruppen können zusätzlich mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sein, insbesondere mit Hydroxy oder Amin. Bevorzugt ist „Alkyl“ unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert.
- 20

- "Alkenyl" und "Alkynyl" weisen mindestens eine Doppel- bzw. Dreifachbindung auf. Sie können verzweigt oder unverzweigt sein und weisen vorzugsweise 2 bis 6 C-Atome auf. Alkenyle oder Alkynyle sind vorzugsweise so an den Heteroaren- oder Phenylring des Grundgerüsts der Verbindung gebunden, dass die Doppel- bzw. Dreifachbindung mit dem aromatischen Ring konjugiert ist. Alkenyl und Alkynyl können zusätzlich mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sein, vorzugsweise mit Phenyl, wobei sich die Phenylgruppe dann besonders bevorzugt am C-Atom 2 befindet (wenn Alkenyl oder Alkynyl über das C-Atom 1 an den Heteroaren- oder Phenylring des Grundgerüsts gebunden ist). Bevorzugt sind die Alkenyle oder Alkynyle unsubstituiert.
- 25
- 30

"Alkyloxy" ist die Gruppe -O-Alkyl, worin Alkyl vorzugsweise aus den oben für "Alkyl" angegebenen Gruppen ausgewählt ist. Bevorzugt ist „Alkyloxy“ eine C1-C6-Alkyloxygruppe, besonders bevorzugt Methoxy.

„Alkylthio“ ist die Gruppe –S-Alkyl, worin Alkyl vorzugsweise aus den oben für "Alkyl" angegebenen Gruppen ausgewählt ist. Bevorzugt ist „Alkylthio“ eine C1-C6-Alkyl-S-Gruppe.

- 5 „Alkylaminosulfonyl“ umfasst die Gruppen –SO₂-NH-Alkyl und –SO₂-N-Dialkyl, worin Alkyl vorzugsweise aus den oben für "Alkyl" angegebenen Gruppen ausgewählt ist. Bevorzugt ist „Alkyl“ in „Alkylaminosulfonyl“ eine C1-C6-Alkylgruppe. Beispiele für „Alkylaminosulfonyl“ sind z.B. Methylaminosulfonyl, N,N-Dimethylaminosulfonyl oder Butylaminosulfonyl.

10

„Alkylsulfonylamino“ ist die Gruppe –NH-SO₂-Alkyl, worin Alkyl vorzugsweise aus den oben für "Alkyl" angegebenen Gruppen ausgewählt ist. Bevorzugt ist „Alkylsulfonylamino“ eine C1-C6-Alkylsulfonylamino-Gruppe, z.B. Methansulfonylamino.

15

„Phenyl“ ist bevorzugt unsubstituiert, kann aber gegebenenfalls ein oder mehrfach unabhängig substituiert sein, z.B. mit Alkoxy, Alkyl, Trifluormethyl oder Halogen.

„Phenylalkyl“ ist die Gruppe –Alkyl-Phenyl, wobei Phenyl und Alkyl die Bedeutung haben, wie vorstehend definiert. Phenylalkyl umfasst beispielsweise Phenylethyl und Benzyl und

20

ist bevorzugt Benzyl.

„Phenoxy“ ist die Gruppe –O-Phenyl, worin Phenyl die Bedeutung hat, wie weiter vorstehend definiert.

25

„Alkylcarbonyl“ umfasst die Gruppe –C(O)-Alkyl, worin Alkyl vorzugsweise aus den oben für "Alkyl" angegebenen Gruppen ausgewählt ist, und besonders bevorzugt –C(O)-C1-C6-Alkyl ist. „Alkylcarbonyl“ ist vorzugsweise Acetyl, Propionyl oder Butyryl.

„Phenylcarbonyl“ ist –C(O)-Phenyl, worin Phenyl die Bedeutung hat, wie weiter oben

30

definiert

„Phenylalkylcarbonyl“ ist –C(O)-Alkyl-Phenyl, worin Alkyl und Phenyl die Bedeutung haben, wie weiter oben definiert.

35

„Alkylloxycarbonyl“ ist die Gruppe –C(O)-O-Alkyl, worin Alkyl vorzugsweise aus den oben für "Alkyl" angegebenen Gruppen ausgewählt ist. Bevorzugt ist „Alkylloxycarbonyl“ eine

(C1-C6-Alkyl)oxycarbonylgruppe.

„Phenylalkyloxycarbonyl“ ist die Gruppe -C(O)-O-Alkyl-Phenyl, worin Alkyl und Phenyl die Bedeutung haben wie weiter oben definiert.

5

„Halogen“ umfasst Fluor, Chlor, Brom und Iod, und ist bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom.

„Sulfamoyl“ umfasst die Gruppe -SO₂-NH₂.

10

„Sulfonylamino“ umfasst die Gruppe -NH-SO₂H.

„Physiologisch akzeptable Salze“ schließen nicht-toxische Additionssalze einer Base, insbesondere einer Verbindung der Formeln (I) bis (IV) in Form der freien Base, mit organischen oder anorganischen Säuren ein. Beispiele für anorganische Säuren schließen HCl, HBr, Schwefelsäure und Phosphorsäure ein. Organische Säuren schließen Essigsäure, Propionsäure, Brenztraubensäure, Buttersäure, α -, β - oder γ -Hydroxybuttersäure, Valeriansäure, Hydroxyvaleriansäure, Capronsäure, Hydroxycapronsäure, Caprylsäure, Caprinsäure, Laurinsäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Glykolsäure, Milchsäure, D-Glucuronsäure, L-Glucuronsäure, D-Galacturonsäure, Glycin, Benzoessäure, Hydroxybenzoessäure, Gallussäure, Salicylsäure, Vanillinsäure, Cumarsäure, Kaffeesäure, Hippursäure, Orotsäure, L-Weinsäure, D-Weinsäure, D,L-Weinsäure, meso-Weinsäure, Fumarsäure, L-Äpfelsäure, D-Äpfelsäure, D,L-Äpfelsäure, Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Oxalessigsäure, Glutarsäure, Hydroxyglutarsäure, Ketoglutarsäure, Adipinsäure, Ketoadipinsäure, Pimelinsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure, Phthalsäure, Propantricarbonsäure, Zitronensäure, Isozitronensäure, Methansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Camphersulfonsäure, Embonsäure und Trifluormethansulfonsäure ein.

Verbindungen der Formeln (I) bis (IV) wie definiert, sind als Arzneimittel geeignet. Die erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen affine oder sogar hochaffine Liganden für D3-Rezeptoren.

Der Begriff „affiner D3-Ligand“ umfasst Verbindungen, die in einem Radioligandexperiment Bindung (vgl. Hübner, H. et al. *J. Med. Chem.* 2000, 43, 756-762 sowie der Abschnitt "Biologische Aktivität") an humane Dopamin D3-Rezeptoren mit einem

Ki-Wert von nicht mehr als 500 nM zeigen Für „affine“ Liganden anderer Rezeptoren gilt die Definition entsprechend.

Der Begriff "hochaffine D3-Liganden" umfasst Verbindungen, die in einem

- 5 Radioligandexperiment (vgl. Hübner, H. et al. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 756-762 sowie der Abschnitt "Biologische Aktivität") Bindung an humane Dopamin D3-Rezeptoren mit einem Ki-Wert von vorzugsweise nicht mehr als etwa 30 nM, besonders bevorzugt nicht mehr als 3 nM zeigen. Für „hochaffine“ Liganden anderer Rezeptoren gilt die Definition entsprechend.

10

Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft selektive D3-Liganden. Der Begriff "selektive D3-Liganden" umfasst Verbindungen, die im Radioligandexperiment für den D3-Rezeptor, wie im nachfolgenden Abschnitt "Biologische Aktivität" beschrieben, einen Ki-Wert aufweisen, der um einen Faktor von zumindest 10 niedriger als für mindestens fünf
15 der sieben folgenden Rezeptoren ist: Dopamin-Rezeptoren D1, D2long, D2short und D4.4, Serotonin-Rezeptoren 5-HT1A und 5-HT2 und Alpha 1 Adrenozeptor.

Ein anderer Aspekt der Erfindung betrifft hochselektive Dopamin D3-Liganden. Der Begriff "hochselektive D3-Liganden" umfasst Verbindungen, die im Radioligandexperiment für
20 den D3-Rezeptor, wie im nachfolgenden Abschnitt "Biologische Aktivität" beschrieben, einen Ki-Wert aufweisen, der um einen Faktor von zumindest 100 niedriger als für mindestens drei, bevorzugt für alle der Dopamin-Rezeptoren D1, D2long, D2short und D4.4 ist.

- 25 D3-Liganden können am D3-Rezeptor agonistische, antagonistische oder partialagonistische Wirkung haben. Die entsprechenden intrinsischen Aktivitäten der erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich in Mitogeneseassays messen, wie in der Literatur beschrieben (Hübner, H. et al. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 4563-4569 und Löber, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12.17, 2377-2380). In Abhängigkeit von der
30 Pathophysiologie der zugrunde liegenden Erkrankung kann therapeutisch eine stärker agonistische, stärker antagonistische oder eine partialagonistische Aktivität gewünscht sein.

- Schließlich weisen einige der erfindungsgemäßen Substanzen auch signifikante Affinität
35 für weitere pharmakologisch interessante Rezeptoren, wie z.B. den Serotonin-Rezeptor, insbesondere den 5-HT1a-Rezeptor, oder den Dopamin D2-Rezeptor auf.

Anstelle einer hochselektiven Dopamin D3-Rezeptorbindung kann je nach Art der zu behandelnden Erkrankung auch eine Bindung an einen weiteren Rezeptor gewünscht sein.

- 5 Beispielsweise kann zur Behandlung der Schizophrenie eine Verbindung attraktiv sein, die ein hochaffiner D3-Ligand und gleichzeitig ein affiner oder sogar hochaffiner 5-HT1a-Rezeptorligand ist. In einer anderen Ausführungsform der Erfindung kann zur Behandlung von Dyskinesien eine Verbindung gewünscht sein, die neben D3-modulatorischen Eigenschaften auch D2-agonistische, alpha1- und/oder 5-HT1a-modulatorische
- 10 Eigenschaften aufweist. In anderen Fällen, z.B. bei der Behandlung der urinalen Inkontinenz kann sogar eine stärkere Selektivität für den Serotonin-Rezeptor wünschenswert sein.

- Die vorliegende Erfindung erlaubt daher in exzellenter Weise eine Feineinstellung der
- 15 gewünschten Affinität, Aktivität und Selektivität bezüglich verschiedener pharmakologisch bedeutsamer Rezeptoren insbesondere der Dopamin D3- Rezeptoren, aber auch beispielsweise bezüglich des 5-HT1a-Rezeptors oder des D2-Rezeptors.

- Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher ein Arzneimittel, das eine oder mehrere
- 20 der Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) bis (IV) oder eine der konkret aufgeführten Verbindungen wie oben definiert, gegebenenfalls in Form eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes sowie eines pharmazeutisch akzeptablen Hilfsmittels enthält.

- Die Erfindung betrifft auch die Verwendung einer oder mehrerer der Verbindungen der
- 25 allgemeinen Formeln (I) bis (IV) oder einer der konkret aufgeführten Verbindungen, gegebenenfalls in Form eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes, zur Behandlung, der hier genannten Indikationen sowie zur Herstellung eines Arzneimittels für die hier genannten Indikationen.

- Der Begriff „Behandlung“ einer Erkrankung umfasst in dieser Patentanmeldung (a) die
- 30 Therapie einer bereits bestehenden Erkrankung sowie (b) die Prophylaxe einer noch nicht oder noch nicht vollständig ausgeprägten Erkrankung, wenn für das Auftreten einer solchen Erkrankung ein Risiko besteht.

Bevorzugt werden zur Herstellung von Arzneimitteln solche erfindungsgemäßen Verbindungen ausgewählt, die hochaffine D3-Liganden sind. Besonders bevorzugt werden selektive oder sogar hochselektive D3-Liganden verwendet.

- 5 In einer anderen Ausführungsform der Erfindung werden Verbindungen ausgewählt, die affin oder sogar hochaffin auch oder insbesondere für den 5-HT_{1a}-Rezeptor sind.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben Potential in der Therapie oder Prophylaxe einer Reihe von Erkrankungen, die insbesondere mit einer Störung des
10 Dopaminstoffwechsels oder der dopaminergen Signalkaskade, bzw. gegebenenfalls der serotonergen Signalübertragung einhergehen.

- Ein Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung, wie in dieser Patentanmeldung inklusive der Ansprüche und den Beispielen
15 beschrieben, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer Störung des Dopaminstoffwechsels und/oder der dopaminergen Signalkaskade einhergehen.

- Ein anderer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung einer erfindungsgemäßen
20 Verbindung, wie in dieser Patentanmeldung inklusive der Ansprüche und den Beispielen beschrieben, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer Störung des Serotoninstoffwechsels und/oder der serotonergen Signalübertragung einhergehen.

- 25 Erkrankungen, in deren Pathogenese dopaminerge und/oder serotonerge Prozesse involviert sind, sind insbesondere Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS). Ein Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung, wie in dieser Patentanmeldung inklusive der Ansprüche und den Beispielen beschrieben, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von ZNS-Erkrankungen.

- 30 Der Begriff „ZNS-Erkrankungen“ umfasst in dieser Patentanmeldung sowohl Störungen, die ihren Ursprung im ZNS haben und deren Symptome sich überwiegend oder ausschließlich im ZNS bemerkbar machen, wie z.B. Psychosen, Depressionen oder kognitive Störungen, als auch Erkrankungen, die ihren Ursprung im ZNS haben, deren
35 Symptome sich aber zumindestens zum Teil in anderen Zielorganen bemerkbar machen, wie z.B. extrapyramidal-motorische Bewegungsstörungen oder Hyperprolaktinämie.

Beispiele für ZNS-Erkrankungen, die mit den erfindungsgemäßen Verbindungen behandelt werden können, sind

- 5 (1) Psychosen und Angststörungen, inklusive Manien, idiopathischen Psychosen, Schizophrenie, Zwangsstörungen, Panikattacken, Phobien, Essstörungen, aggressive und autoaggressive Störungen, Stereotypien und andere Persönlichkeitsstörungen
- (2) Drogenabhängigkeit, z.B. Kokain-, Alkohol-, Opiat- und Nikotinsucht;
- 10 (3) Stimmungsstörungen, z.B. depressive Störungen insbesondere „major depression“, manisch-depressive Störungen, organisch-bedingte Depressionen, z.B. im Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Parkinson oder Alzheimer
- (4) Bewegungsstörungen, inklusive Tremor, Rigor, Dyskinesien, Dystonien, wie bei 15 Morbus Parkinson, Parkinsonismus (idiopathisch, z.B. bei Parkinson-Plus-Syndrom oder Medikamenten-induziert, z.B. nach L-Dopa oder Neuroleptika-Behandlung), Segawa-Syndrom, Tourette-Syndrom, Restless-Leg Syndrom
- (5) Schlafstörungen, inklusive durch Dopaminagonisten ausgelöste Narkolepsie oder Morbus Parkinson-assoziierte Schlafstörungen
- 20 (6) Übelkeit: hier können Dopaminantagonisten entweder alleine oder in Kombination mit 5-HT₃ Antagonisten eingesetzt werden
- (7) Kognitive Störungen und Demenzerkrankungen
- (8) Hyperprolaktinämie; Hyperprolaktinom sowie bei Medikamenten-unterstütztem Abstillen nach Schwangerschaften
- 25 (9) Glaukoma
- (10) Hyperaktivitätssyndrom (ADHS);
- (11) Autismus, bzw. mit Autismus verbundene Störungen, insbesondere bei Verbindungen mit ausgeprägter serotonerger Wirkkomponente
- (12) Schlaganfall, insbesondere bei Verbindungen mit ausgeprägter serotonerger 30 Wirkkomponente

Als weitere therapeutische Anwendung kann die Behandlung und Vorbeugung von neurodegenerativen Erkrankungen genannt werden, da die Substanzen auf Grund ihrer neuroprotektiven Wirkung die Zerstörung oder den Verlust von Neuronen als Ursache 35 oder Folge eines pathophysiologischen Ereignisses verzögern oder zum Stillstand bringen können. Solche Erkrankungen sind beispielsweise die amyotrophe Lateralsklerose, die

Alzheimersche Erkrankung, Chorea Huntington, Epilepsie, Morbus Parkinson oder Synucleopathien, z.B. vom Typ des Parkinson-Plus-Syndroms.

Neben der Behandlung von Erkrankung, die eindeutig unter Beteiligung des ZNS
5 entstehen und/oder verlaufen, können die erfindungsgemäßen Substanzen auch zur
Behandlung weiterer Erkrankungen verwendet werden, die nicht, nicht eindeutig oder nicht
ausschließlich ZNS-assoziiert sind. Solche Erkrankungen sind insbesondere Störungen
des Urinaltrakts, wie z.B. sexuelle Dysfunktion, insbesondere männliche erektile
Dysfunktion und urinale Inkontinenz. Zur Behandlung urinaler Inkontinenz sind
10 insbesondere Verbindungen mit ausgeprägter serotonerger Wirkkomponente geeignet.

Ein Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung einer erfindungsgemäßen
Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen des
Urinaltrakts, insbesondere von männlicher erektiler Dysfunktion und urinaler Inkontinenz.
15 Erkrankungen, für die die erfindungsgemäßen Verbindungen besonders geeignet sind,
sind Schizophrenie, depressive Störungen, L-Dopa- oder Neuroleptika-induzierte
Bewegungsstörungen, Morbus Parkinson, Segawa-Syndrom, Restless-Leg-Syndrom,
Hyperprolaktinämie, Hyperprolaktinom, Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) und urinale
20 Inkontinenz.

Bewegungsstörungen, die der Therapie mit den erfindungsgemäßen Substanzen
besonders zugänglich sind, sind insbesondere

- 25 - Morbus Parkinson-assoziierte Bewegungsstörungen, z.B. Rigor, Tremor, Dystonie
und Dyskinesie,
- Segawa-Syndrom
- Neuroleptika-induzierte (tardive) extrapyramidalmotorische Bewegungsstörungen,
insbesondere Dyskinesie, Dystonie und Akathisie,
- 30 - L-Dopa-induzierte extrapyramidalmotorische Bewegungsstörungen, insbesondere
Dyskinesien und Dystonien
- Restless Leg Syndrom

Schließlich können die erfindungsgemäßen Arzneimittel in Abhängigkeit von der zu
35 behandelnden Erkrankung auch als Kombinationspräparat zur gleichzeitigen oder
sequentiellen Gabe ausgebildet sein.

Beispielsweise kann eine Verkaufseinheit, die eine zur Behandlung der Parkinson-Erkrankung enthaltende L-Dopa Medikation enthält, auch eine pharmazeutische Zusammensetzung umfassen, die eine oder mehrere der erfindungsgemäßen

5 Verbindungen mit z.B. hochselektivem, partialagonistischem dopaminergem und/oder serotonergem Wirkprofil enthält. Dabei können L-Dopa und die erfindungsgemäße Verbindung in der gleichen pharmazeutischen Formulierung, z.B. einer Kombinationstablette, oder auch in unterschiedlichen Applikationseinheiten vorliegen, z.B. in Form zweier separater Tabletten. Je nach Bedarf können beide Wirkstoffe gleichzeitig

10 oder zeitlich getrennt verabreicht werden.

In einem Kombinationspräparat kann eine sequentielle Gabe beispielsweise erreicht werden, indem eine Darreichungsform, z.B. eine orale Tablette, zwei unterschiedliche Schichten mit differierendem Freisetzungsprofil für die verschiedenen pharmazeutisch

15 aktiven Bestandteile aufweist. Dem Fachmann ist klar, dass im Kontext der vorliegenden Erfindung verschiedene Darreichungsformen und Applikationsschemata denkbar sind, die alle Gegenstand der Erfindung sind.

Eine Ausführungsform der Erfindung betrifft daher ein Arzneimittel, das L-Dopa oder ein

20 Neuroleptikum sowie eine erfindungsgemäße Verbindung zur gleichzeitigen oder zeitlich aufeinanderfolgenden Verabreichung an den Patienten enthält.

In einer anderen Ausführungsform der Erfindung kann die Verkaufseinheit ein Kombinationspräparat sein oder zwei Applikationseinheiten enthalten, die zwei der

25 erfindungsgemäßen Verbindungen mit unterschiedlichem Rezeptorprofil, z.B. einen hochaffinen, hochselektiven D3-Modulator und einen hochaffinen 5-HT_{1a}-Modulator enthalten.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine Methode zur Behandlung einer Erkrankung

30 ausgewählt aus den weiter oben aufgeführten Erkrankungen, durch Verabreichung einer oder mehrerer der erfindungsgemäßen Verbindungen, jeweils alleine oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln an einen Säuger, der einer solchen Behandlung bedarf, wobei der Begriff „Säuger“ auch und insbesondere Menschen umfasst.

35 Üblicherweise bestehen die erfindungsgemäßen Arzneimittel aus einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die neben den erfindungsgemäßen Verbindungen, wie oben

beschrieben, mindestens einen pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Hilfsstoff enthält.

- 5 Dem Fachmann ist klar, dass die pharmazeutische Formulierung in Abhängigkeit vom beabsichtigten Applikationsweg unterschiedlich ausgestaltet sein kann. So kann die pharmazeutische Formulierung beispielsweise zur intravenösen, intramuskulären, intrakutanen, subkutanen, oralen, bukkalen, sublingualen, nasalen, transdermalen, inhalativen, rektalen oder intraperitonealen Verabreichung angepasst sein.
- 10 Entsprechende Formulierungen und hierfür geeignete pharmazeutische Träger bzw. Hilfsstoffe, wie Füllstoffe, Sprengmittel, Bindemittel, Gleitmittel, Stabilisatoren, Aromastoffe, Antioxidantien, Konservierungsmittel, Dispersions- oder Lösungsmittel, Puffer oder Elektrolyte, sind dem Fachmann auf dem Gebiet der Pharmazeutik bekannt und sind beispielsweise in Standardwerken wie Sucker, Fuchs und Speiser
- 15 („Pharmazeutische Technologie“, Deutscher Apotheker Verlag, 1991) und Remington („The Science and Practice of Pharmacy“, Lippincott, Williams & Wilkins, 2000) beschrieben.

- In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die pharmazeutischen
- 20 Zusammensetzungen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten, oral verabreicht und können beispielsweise als Kapsel, Tablette, Pulver, Granulat, Dragee oder in flüssiger Form vorliegen.

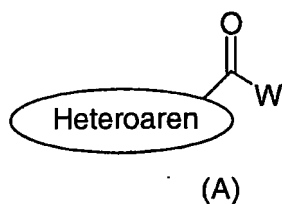
- Dabei kann die Formulierung als schnell freisetzende Darreichungsform ausgestaltet sein,
- 25 wenn ein rascher Wirkeintritt gewünscht ist. Entsprechende orale Formulierungen sind beispielsweise beschrieben in EP 0 548 356 oder EP 1 126 821.

- Ist dagegen eine protrahierte Freisetzung erwünscht, bietet sich eine Formulierung mit retardierter Wirkstofffreisetzung an. Entsprechende orale Formulierungen sind ebenfalls
- 30 aus dem Stand der Technik bekannt.

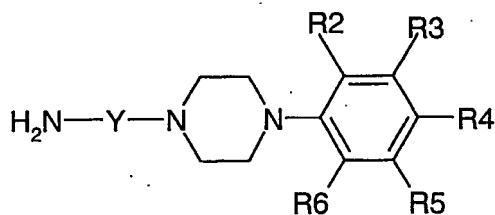
- Alternative pharmazeutische Zubereitungen können beispielsweise Infusions- oder Injektionslösungen, Öle, Suppositorien, Aerosole, Sprays, Pflaster, Mikrokapseln oder Mikropartikel sein.

Die Verbindungen der Formeln (I) bis (IV) werden nach Methoden hergestellt, die teilweise bereits in der Literatur beschrieben sind (Bettinetti, L. et al. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4594-4597). Dazu werden die Säurederivate vom Typ (A), die entweder nach Literaturvorschrift synthetisiert, aus käuflichen Vorstufen generiert oder deren Herstellungsmethoden in unseren Labors ausgearbeitet worden sind, in Form ihrer Carbonsäurechloride oder alternativ durch Verwendung spezieller Aktivierungsreagenzien wie zum Beispiel Hydroxybenzotriazol, Hydroxyazabenzotriazol, HATU (Kienhöfer, A. *Synlett* **2001**, 1811-1812) oder TBTU (Knorr, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1927-1930) aktiviert und mit der freien Base vom Typ (C) zu den Derivaten der Formel (I) und (II) umgesetzt.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt durch Umsetzung eines Säurederivats A



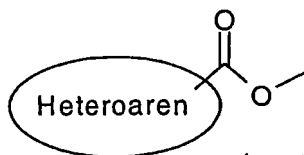
mit einer freien Base der allgemeinen Formel C



Formel C

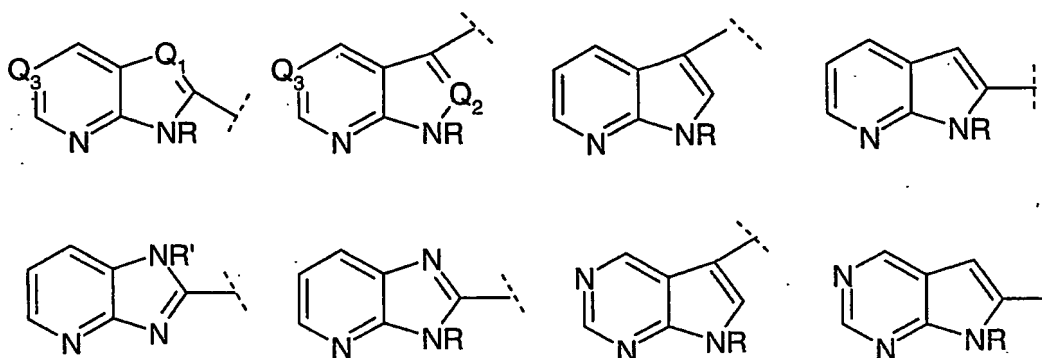
wobei gilt:

W ist ausgewählt aus OH, Cl, Br oder einer Gruppe



Heteroarene steht jeweils für eine Gruppe, die ausgewählt ist aus

29



wobei

- 5 A, B, Q₃ und R jeweils die Bedeutung haben, wie weiter vorstehend bei der Darstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen definiert;

Q₁ und Q₂ jeweils die Bedeutung haben wie vorstehend definiert, aber nicht C-X repräsentieren;

- 10 die durchkreuzte Bindung bei den Heteroarenen für eine Bindung der Gruppe –C(O)-W an ein ringbildendes C-Atom des 5er Rings des Heteroarens steht;

die Heteroarene ein oder mehrfach mit R₁ substituiert sein können, wie weiter vorstehend definiert;

15

Y, R₂, R₃, R₄, R₅ und R₆ jeweils die Bedeutung haben, wie weiter vorstehend definiert,

und wobei für den Fall, dass der Substituent W eine Hydroxygruppe ist, die entsprechende Säuregruppe vor der Umsetzung mit der freien Base der allgemeinen Formel C durch

- 20 Zugabe von Aktivierungsreagenzien, wie z.B. Hydroxybenzotriazol, Hydroxyazabenzotriazol, HATU oder TBTU aktiviert wird.

W ist bevorzugt Chlor, Brom oder OH und besonders bevorzugt Chlor oder OH.

25

SYNTHESE DER SÄUREKOMPONENTE**Herstellung von Pyrrolopyridin-2-carbonsäuren****1-Phenylsulfonylpyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-ylcarbonsäure**

5

Die Herstellung von 1-Phenylsulfonylpyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-ylcarbonsäure erfolgt nach Literatur (Desarbre, E. *Tetrahedron* **1997**, 3637-3648) über die Herstellung des Aldehyds und anschließender Oxidation mit Natriumchlorit.

10 Dazu werden 1,3 ml (2 mmol) 1,6 M n-BuLi tropfenweise zu einer Lösung von 0,28 ml (2,0 mmol) Diisopropylamin in 3 ml trockenem THF bei -78°C gegeben. Dann wird auf -25°C erwärmt, zu dieser Lösung 0,258 g (1,0 mmol) 1-Phenylsulfonylpyrrolo[2,3-*b*]pyridin zugetropft und 30 Minuten bei -25°C gerührt. 0,3 ml (4 mmol) DMF, gelöst in 5 ml trockenem THF, wird langsam zugetropft und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Wasser versetzt, mit HCl neutralisiert und in CH₂Cl₂

15 aufgenommen. Nach Trocknung mit MgSO₄ wird das Lösungsmittel abgedampft. Reinigung mit Flashchromatographie (SiO₂; Petrolether-Essigester:8-2) ergibt 1-Phenylsulfonylpyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-ylcarbaldehyd.

Ausbeute: 0,123 g (66%).

20 0,063 g (0,22 mmol) des Aldehyds werden in 5 ml tert.-Butylbenzol gelöst und mit 1,2 ml 2-Methylbutan versetzt. Zu dieser Lösung wird eine Mischung von 0,2 g (0,2 mmol) NaClO₂ und 0,2 g (1,66 mmol) NaH₂PO₄ über 10 Minuten zugetropft. Nach 3 Stunden wird die Lösung evapuriert, der Rückstand mit Hexan gewaschen und in Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wird auf pH 3 eingestellt und mit Ether extrahiert. Nach Trocknung mit

25 MgSO₄ wird das Lösungsmittel abgedampft und durch Flashchromatographie (SiO₂; CH₂Cl₂-MeOH:9-1) gereinigt, was 1-Phenylsulfonylpyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl-carbonsäure ergibt.

Ausbeute: 89 mg (50%).

Smp.: 189°C. MS m/z 302 (M⁺). IR (NaCl): 3323; 1737; 1370; 1179. ¹H NMR (CDCl₃, 360

30 MHz) δ (ppm): 7.17 (s, 1H, H-3); 7.31 (dd, J=7.8 Hz, J=4.9 Hz, 1H, H-5); 7.54-7.59 (m, 2H, Phenylsulfonyl); 7.64-7.69 (m, 1H, Phenylsulfonyl); 8.04 (dd, J= 7.8 Hz, J=1.6 Hz, 1H, H-4); 8.29-8.31 (m, 2H, Phenylsulfonyl); 8.45 (dd, J=4.8 Hz, J=1.6 Hz, 1H, H-6).

Zugang zu Pyrrolopyridin-3-carbonsäuren

- Der nach Literaturvorschrift (Verbiscar, A.J., *J. Med Chem.* **1972**, *15*, 149-152) synthetisierte 1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]-3-carbaldehyd (0,735 g (5 mmol)) wird in 15 ml trockenem DMSO gelöst. Anschließend wird mit 2,24 g (8 mmol) o-Jodoxybenzoesäure (IBX) versetzt und unter Wasserbad-Kühlung N-Hydroxysuccinimid zugegeben. Die Lösung wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wird mit gesättigter Natriumchloridlösung versetzt, mit HCl auf pH 3-4 eingestellt und mit Diethylether extrahiert. Nach Trocknung mit MgSO₄ wird das Lösungsmittel abgedampft.
- 10 Ausbeute: 0,05 g (6 %).
MS: m/z 163 ((M+H)⁺).

- Die Herstellung von 1-substituierten Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-ylcarbonsäuren erfolgt nach in der Literatur beschriebenen Vorschriften (M. Kato, K. Ito, S. Nishino, H. Yamakuni, H. Takasugi, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 1351-1357; A. Mouaddib, B. Joseph, A. Hasnaoui, J.-Y. Merour *Tetrahedron* **1999**, *40*, 5853-5854).
- 15

Zugang zu Imidazopyridin-2-carbonsäure

- 20 Die 3*H*-Imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-carbonsäure wurde durch Umsetzung von 2,3-Diaminopyridin mit Glykolsäure bzw Milchsäure und anschließender Oxidation mittels Kaliumpermanganat dargestellt (L. Bukowski, M. Janowiec, Z. Zwolska-Kwiek, Z. Andrejczyk *Pharmazie*, **1999**, *54*, 651-654).

Zugang zu Pyrrolopyrimidin-6-carbonsäure

- 5-Methyl-4-oxo-7-phenyl-4,7-dihydro-3*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-6-carbonsäure
5-Methyl-4-oxo-7-phenyl-4,7-dihydro-3*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-6-carbonsäureethylester (0,050 g, 0,16 mmol; Maybridge, Tintagel/UK, Best.-Nr: BTB 090886) wird in 5 ml Ethanol gelöst. Anschließend wird mit 2,5 ml 2*N* NaOH versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und mit Wasser verdünnt, anschließend mit Hexan gewaschen, mit HCl auf pH 3-4 eingestellt und in Diethylether aufgenommen. Nach Trocknung mit MgSO₄ wird das Lösungsmittel abgedampft.
- 30 Ausbeute: 0,040 g (90%).
MS: m/z 270 ((M+H)⁺).
- 35

Zugang zu weiteren Azaindolcarbonsäuren

Weitere Azaindolcarbonsäuren können nach der in der Literatur (J.H. Musser, T.T. Hudec, K. Bailey, *Synth. Comm.* **1984**, *14*, 947-953) beschriebenen Synthese der entsprechenden Pyridin- bzw. Pyrimidin-Derivate mit Trialkoxyessigsäurealkylester und anschließende Verseifung dargestellt werden. Die Synthese von Pyrrolopyrimidin-5-carbonsäure kann durch Verseifung des entsprechenden Esters erfolgen (B. G. Ugarkar et al. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2883-2893).

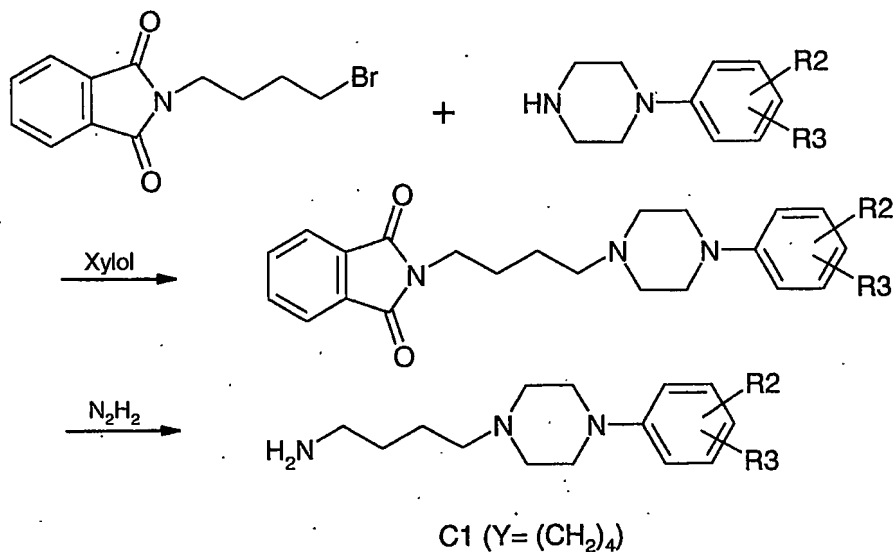
10 SYNTHESE DER AMINKOMPONENTEN

Herstellung der Amine vom Typ C1

4-Phenylpiperazin-1-ylalkylamine, am Phenylring substituierte 4-Phenylpiperazin-1-ylalkylamine

Für die Herstellung der Arylpiperazinylamine vom Typ (C1) können z.B. käuflich zugängliche 2-Methoxy- bzw. 2,3-Dichlorphenylpiperazine mit Brombutylphthalimid in Xylol alkyliert werden. Anschließende Hydrazinolyse der phthalimidsubstituierten Strukturen liefert die primären Amine vom Typ (C1). Dies wird anhand des folgenden

20 Reaktionsschemas exemplarisch verdeutlicht:



2,3 g (10 mmol) 2,3-Dichlorphenylpiperazin (Base) werden in 10 ml Xylol gelöst und auf 70°C erhitzt. Dann werden 1,4 g (5 mmol) 4-Brombutylphthalimid (gelöst in 20 ml Xylol)

zugetropft und das Reaktionsgemisch für 24 Stunden bei 125°C erhitzt. Nach Abkühlen der Mischung auf 0°C wird abfiltriert und das Filtrat evaporiert. Das entstandene N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butylphthalimid wird durch Flashchromatographie an SiO₂ mit Ethylacetat gereinigt. Ausbeute: 4,0 g (92%).

5

Zu einer Suspension von N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butylphthalimid in 40 ml Ethanol wird eine Lösung von 0,45 ml 80%igem Hydrazinhydrat (2,5 eq) in 5 ml Ethanol zugetropft. Die Mischung wird für 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt, anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt, der dabei ausfallende Feststoff abfiltriert, und die ethanolische Lösung im Vakuum abgedampft. Reinigung mit Flashchromatographie (CH₂Cl₂-MeOH-Me₂EtN:90-8-2) liefert die freie Base 4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butylamin.

10

Ausbeute: 0,900 g (60%).

15

MS: m/z 301 (M⁺), 303 ((M+4)⁺), 305 (M+4)⁺; IR: (NaCl): 3397, 2939, 2817, 1641, 1572, 1500, 1482, 1376, 1240, 1152, 1118, 1023, 917, 791, 749, 698, 661. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.48-1.64 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.44 (t, J=7.6 Hz, 2H, CH₂N); 2.64 (m, 4H, pip); 2.72-2.76 (m, 2H, H₂N-CH₂); 3.07 (m, 4H, pip); 6.93-6.99 (m, 1H, Phenyl H-5); 7.11-7.17 (m, 2H, Phenyl H-4, Phenyl H-6).

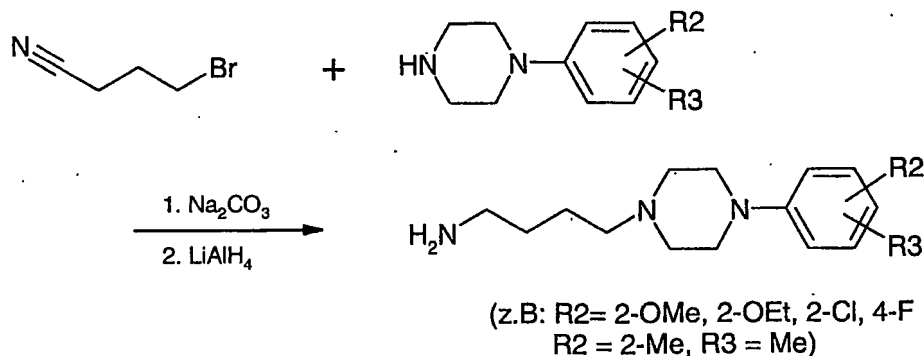
20

Herstellung der Amine vom Typ C2

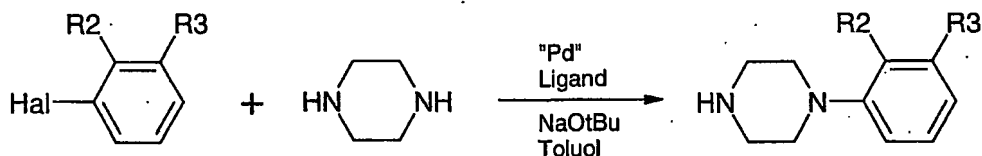
Ein alternativer Syntheseweg zur Gewinnung verschieden substituierter

Phenylpiperazinylalkylamine vom Typ (C2) stellt die Reaktion des Piperazins mit einem

25 Cyanoalkylhalogenid entsprechender Kettenlänge dar; wie es exemplarisch im folgenden Reaktionsschemas verdeutlicht wird:



Die entsprechenden 2,3-disubstituierten Phenylpiperazine sind durch Paladium-katalysierte Aminierung von 2,3-substituierten Halogenaromaten mit Piperazin zugänglich:



5

4-(4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butylamin

So werden für die Synthese von 4-(4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butylamin 1,7 g (10 mmol) Piperazin (Base) mit 1,35 g NaOtBu (14 mmol), 0,024 g Pd(II)Acetat (0,5 mol%), 0,12 g P(OtBu)₃ (2 mol%) versetzt und mit 1,3 ml Dichloranisol (10 mmol) in 20 ml Toluol gelöst. Nach 21 Stunden Erhitzen auf 70°C wird die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt, filtriert und das Filtrat anschließend evaporiert um 4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)piperazin zu erhalten.

Ausbeute: 0,8 g (37%).

- 15 0,8 g (3,7 mmol) 4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)piperazin und 0,8 g (7,5 mmol) Na₂CO₃ werden in 20 ml Acetonitril gelöst, für 15 Stunden unter Rückfluss erhitzt, anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt und die Lösung im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird mit Wasser aufgenommen und die wässrige Phase mit Methylenchlorid extrahiert, dieses getrocknet (mit MgSO₄) und das Lösungsmittel abgedampft. Reinigung durch
- 20 Flashchromatographie (CHCl₃-EtOAc:1-1) liefert 4-(4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyronitril.

Ausbeute: 0,4 g (35%).

Anschließend werden 0,15 g 4-(4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyronitril (0,5 mmol) in 5 ml trockenem Diethylether gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann werden langsam 1,0 ml LiAlH₄-Lösung (1 M in Diethylether) zugetropft und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach erneutem Abkühlen auf 0°C wird mit gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt, durch eine Glasfritte mit Celite/MgSO₄/Celite filtriert und mit Methylenchlorid gewaschen. Evaporieren des Filtrats ergibt 4-(4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butylamin.

25 Ausbeute: 0,143g (96%).

- 30 MS: m/z 297 (M⁺), 299 ((M+2)⁺), 301 ((M+4)⁺). IR: (NaCl): 3386, 2937, 2821, 1635, 1584, 1540, 1474, 1450, 1251, 1132, 1001, 964, 782, 744, 680, 668. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.60-1.67 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.41-2.45 (m, 2H, H₂N-CH₂); 2.61 (m, 4H, pip); 3.14

(m, 4H, pip); 3.22-3.26 (m, 2H, CH₂N); 3.86 (s, 1H, OCH₃); 6.79-6.82 (m, 1H, Phenyl); 6.95 (dd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz, 1H, Phenyl H-5); 7.00 (dd, J=1.8 Hz, J=8.0 Hz, 1H, Phenyl).

4-(4-(2,3-Difluorphenyl)piperazin-1-yl)butylamin

- 5 Für die Herstellung von 4-(4-(2,3-Difluorphenyl)piperazin-1-yl)butylamin werden 0,56 g (5 mmol) Piperazin (Base) mit 0,675 g NaOtBu (7 mmol), 0,046 g Pd₂(dba)₃ (0,5 mol%), 0,093 g BINAP (2 mol%), 0,56 ml (5 mmol) 1-Brom-2,3-difluorbenzol in 20 ml Toluol gelöst und für 18 Stunden auf 115°C erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung auf Raumtemperatur wird abfiltriert und das Filtrat evaporiert um 2,3-Difluorphenylpiperazin zu erhalten.

Ausbeute: 0,55 g (55%).

Die nachfolgende Umsetzung zum 4-(4-(2,3-Difluorphenyl)piperazin-1-yl)butylamin erfolgt analog der oben beschriebenen Synthese von Aminen des Typs (B2).

Ausbeute: 0,173 g (78% über 2 Reaktionsschritte).

- 15 MS: m/z 269 (M⁺). IR: (NaCl): 3355, 2939, 2823, 1621, 1585, 1504, 1478, 1269, 1247, 1143, 1007, 774, 714. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.47-1.60 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.39-2.44 (m, 2H, H₂N-CH₂); 2.61-2.65 (m, 4H, pip); 2.71-2.75 (m, 2H, CH₂N); 3.12-3.15 (m, 4H, pip); 6.67-6.71 (m, 1H, Phenyl); 6.73-6.80 (m, 1H, Phenyl); 6.92-6.99 (m, 1H, Phenyl).

20

Herstellung der Amine vom Typ C3

4-(4-(2,3-Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl)butylamin, 4-(4-(Chroman-8-yl)piperazin-1-yl)butylamin, 4-(4-(2,3,4,5-Tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl)butylamin

- 25 Die Synthese erfolgt zunächst analog der Literatur (Kerrigan, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 2219-2222) bis zur Gewinnung von 2,3-Dihydrobenzofuran-7-ylpiperazin mit einer Ausbeute von 54% über 4 Reaktionsschritte. Anschließend wird die freie Base analog der allgemeinen Bedingungen zur Synthese von Aminen des Typs (C2) alkyliert und das entstandene Nitril zu 4-(4-(2,3-Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl)butylamin reduziert.

- 30 Ausbeute: 0,27 g (86% über 2 Reaktionsschritte).

MS: m/z 275 (M⁺). IR: (NaCl): 3359, 2939, 2820, 1609, 1487, 1456, 1254, 1190, 1132, 1012, 942, 870, 755, 661. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.43-1.63 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.34-2.40 (m, 2H, H₂N-CH₂); 2.62 (m, 4H, pip); 2.72-2.74 (m, 2H, O-CH₂-CH₂); 3.15-3.21 (m, 6H, pip, CH₂N); 4.56-4.61 (m, 2H, O-CH₂-CH₂); 6.69-6.71 (m, 1H, Phenyl); 6.77-6.86 (m, 2H, Phenyl).

35

Die Herstellung von 4-(4-(Chroman-8-yl)piperazin-1-yl)butylamin erfolgt analog der allgemeinen Bedingungen zur Synthese von Aminen des Typs (C3).

Ausbeute: 0,058 g (57% über 2 Reaktionsschritte).

MS: m/z 289 (M⁺). IR: (NaCl): 3354, 2933, 2870, 2814, 1664, 1479, 1461, 1247, 1196,

- 5 1024, 870, 737. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.46-1.59 (m, 4H, CH₂-CH₂); 1.96-2.03 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂); 2.39-2.44 (m, 2H, CH₂-N); 2.65 (m, 4H, pip); 2.70-2.74 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂); 2.77-2.80 (m, 2H, CH₂-NH₂); 3.08 (m, 4H, pip); 4.24-4.27 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂); 6.71-6.79 (m, 3H, Phenyl).

- 10 Die Herstellung von 4-(4-(2,3,4,5-Tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl)butylamin erfolgt analog der allgemeinen Bedingungen zur Synthese von Aminen des Typs (C3).

Ausbeute: 0,52 g (86%).

MS: m/z 304 [M+H]⁺. IR: (NaCl): 2933, 2870, 2814, 1666, 1579, 1475, 1450; 1246, 1192,

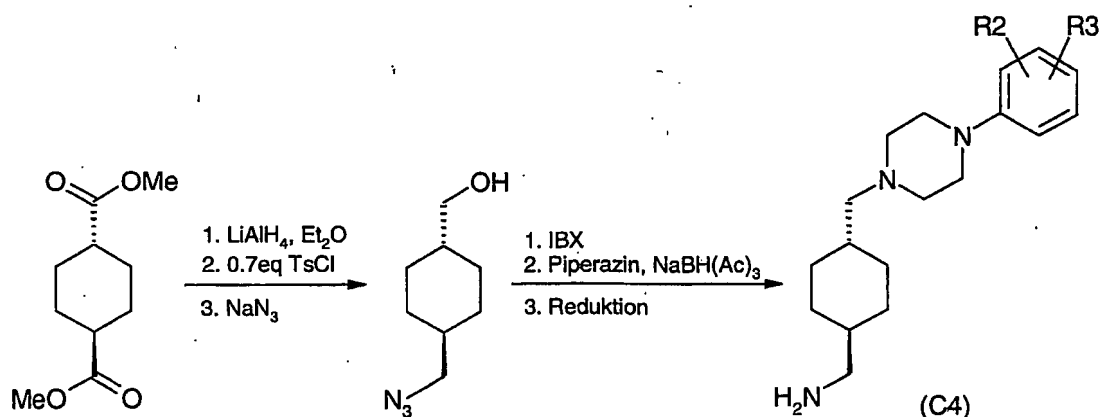
- 15 1038, 785, 733. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.47-1.63 (m, 4H, CH₂-CH₂); 1.68-1.75 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 1.93-2.00 (m, 4H, H₂O, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 2.41-2.45 (m, 2H, CH₂-N); 2.61-2.65 (m, 4H, pip); 2.73-2.81 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂, CH₂-NH₂); 3.10-3.12 (m, 4H, pip); 3.98-4.00 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 6.77-6.81 (m, 2H, Phenyl); 6.88-6.93 (m, 1H, Phenyl). ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 153.5; 144.8; 136.9; 123.9; 123.4; 116.8; 73.3; 58.6; 53.7; 51.0; 42.0; 34.5; 32.5; 31.6; 26.1; 24.3.

20

Herstellung der Amine vom Typ C4

trans-4-(4-Aminomethylcyclohex-1-ylmethyl)-1-(2-methoxyphenyl)piperazin, *trans*-4-(4-Aminomethylcyclohex-1-ylmethyl)-1-(2,3-dichlorphenyl)piperazin

- 25 Die Synthese der Aminkomponenten mit Methylcyclohexylmethyl-Spacer zwischen Aminstickstoff und Piperazin wird wie folgt durchgeführt:



Ausgehend von 1,4-Cyclohexylidencarbonsäuredimethylester erfolgt die Umsetzung zu 4-Azidomethylcyclohex-1-ylmethanol nach Literatur (Watanabe, T. *Chem. Pharm. Bull.*

- 5 1995, 43, 529-531). Anschließend Oxidation zum Aldehyd, reduktive Aminierung mit den entsprechenden Phenylpiperazinen und Reduktion der Azidogruppe zum primären Amin liefert die Amine des Typs (C4).

Zur Synthese von trans-4-Azidomethylcyclohex-1-ylcarbaldehyd werden 0,10 g (0,6 mmol)

10 trans-4-Azidomethylcyclohex-1-ylmethanol in 4 ml trockenem DMSO gelöst und nach Zugabe von 0,21 g (0,77 mmol) IBX (1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1H)-on-1-oxid) 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nun gibt man Diethylether und NaHCO_3 -Lösung zu und trennt die organische Phase ab. Diese wird erneut mit NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft.

15 Ausbeute: 75 mg (76%).

MS: m/z 167 (M^+); IR: (NaCl): 2927, 2856, 2097, 1723, 1452. ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ (ppm): 1.01-1.12 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-CHO}$); 1.24-1.35 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-CHO}$); 1.49-1.60 (m, 1H, CH); 1.90-1.95 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-CHO}$); 2.03-2.07 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-CHO}$); 2.15-2.24 (m, 1H, CHCHO); 3.18 (d, $J=6.8$ Hz, 2H, CH_2N_3); 9.63 (d, $J=1.4$ Hz, 1H, CHO). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 90 MHz) δ (ppm): 204.0, 57.5, 50.0, 41.0, 37.3, 29.8, 29.2, 25.3.

20

Die Synthese von trans-4-(4-Azidomethylcyclohexylmethyl)-1-(2-methoxyphenyl)piperazin beginnt mit dem Lösen von 0,39 g (2,3 mmol) trans-4-Azidomethylcyclohex-1-ylcarbaldehyd und 0,56 g (2,9 mmol) 2-Methoxyphenylpiperazine in 15 ml Dichlormethan

25 und der Zugabe von 0,74 g (3,5 mmol) Natriumtriacetoxymborhydrid. Nach 23 Stunden Reaktion bei Raumtemperatur wird das Gemisch mit NaHCO_3 -Lösung gewaschen, die

organische Phase eingeeengt und mit Flashchromatographisch (EtOAc-Benzin : 1-1) gereinigt.

Ausbeute: 0,78 g (97%).

IR: (NaCl): 2919, 2851, 2812, 2095, 1500, 1450, 1240. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 0.87-1.05 (m, 4H, CH₂-CH₂); 1.47-1.50 (m, 2H, CH); 1.80-1.91 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.21 (d, J=7.1 Hz, 2H, CH₂Npip); 2.59 (m, 4H, pip); 3.08 (m, 4H, pip); 3.14 (d, J=6.4 Hz, 2H, CH₂N₃); 3.86 (s, 3H, CH₃O); 6.84-7.01 (m, 4H, Phenyl).

Die Synthese von trans-4-(4-Azidomethylcyclohexylmethyl)-1-(2,3-dichlorphenyl)piperazin gelingt unter gleichen Bedingungen.

Ausbeute: 0,80 g (85%).

IR: (NaCl): 2930, 2818, 2801, 2096, 1577, 1448. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 0.87-1.06 (m, 4H, CH₂-CH₂); 1.44-1.59 (m, 2H, CH); 1.81-1.90 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.21 (d, J=7.1 Hz, 2H, CH₂Npip); 2.57 (m, 4H, pip); 3.05 (m, 4H, pip); 3.14 (d, J=6.4 Hz, 2H, CH₂N₃); 6.92-6.97 (m, 1H, Phenyl); 7.10-7.16 (m, 4H, Phenyl). ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 151.4, 134.0, 127.5, 127.4, 124.4, 117.5, 65.4, 58.0, 53.8, 51.4, 38.4, 35.0, 31.1, 30.3.

Die Aminkomponente trans-4-(4-Aminomethylcyclohex-1-ylmethyl)-1-(2-methoxyphenyl)piperazin wird hergestellt durch Vorlage einer Lösung von 0,40 g (1,2 mmol) trans-4-(4-Azidomethylcyclohexylmethyl)-1-(2-methoxyphenyl)piperazin in 10 ml Methanol und Zugabe von 0,10 g Pd/C 10%. Die Suspension wird unter H₂-Atmosphäre 23 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und mit Flashchromatographie (CH₂Cl₂-CH₃OH-NEtMe₂: 90-8-2) gereinigt. Ausbeute: 0,14 g (39%) (leicht gelbliches Öl).

MS: 317 m/z (M⁺); IR: (NaCl): 3382, 2912, 2842, 2811, 1500, 1240, 747. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 0.87-1.05 (m, 4H, CH₂-CH₂); 1.25-1.30 (m, 1H, CH); 1.45-1.56 (m, 1H, CH); 1.81-1.91 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.21 (d, J=7.1 Hz, 2H, H₂N-CH₂); 2.55 (d, J=6.4 Hz, 2H, CH₂Npip); 2.59 (m, 4H, pip); 3.08 (m, 4H, pip); 3.86 (s, 3H, CH₃O); 6.84-7.01 (m, 4H, Phenyl). ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 152.3, 141.5, 122.7, 120.9, 118.1, 111.1, 65.7, 55.3, 53.9, 50.7, 48.7, 35.3, 31.4, 30.9, 30.4.

Zur Herstellung von trans-4-(4-Aminomethylcyclohex-1-ylmethyl)-1-(2,3-dichlorphenyl)piperazin wird zu einer Lösung von 0,20 g (0,52 mmol) trans-4-(4-Azidomethylcyclohexylmethyl)-1-(2,3-dichlorphenyl)piperazin in 25 ml trockenem THF 1,05 ml LiAlH₄-Lösung (1 M in THF) gegeben und 8 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die

Lösung wird im Vakuum abgedampft und durch Flashchromatographie (CH₂Cl₂-CH₃OH-NEtMe₂: 90-8-2) gereinigt.

Ausbeute: 0,13 g (36%) (leicht gelbliches Öl).

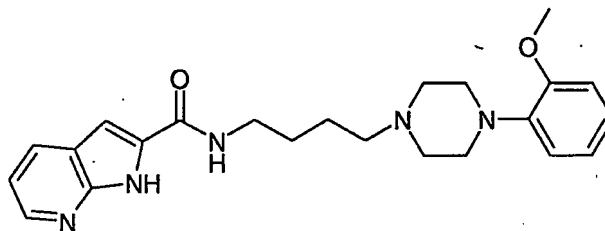
MS: 355 m/z (M⁺), 357 ((M+2)⁺), 359 ((M+4)⁺); IR: (NaCl): 3375, 2913, 2843, 2817, 1577, 1448, 778. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 0.85-0.98 (m, 4H, CH₂-CH₂); 1.19-1.31 (m, 1H, CH); 1.43-1.52 (m, 1H, CH); 1.80-1.88 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.19 (d, J=7.1 Hz, 2H, H₂N-CH₂); 2.53-2.56 (m, 6H, pip, CH₂Npip); 3.06-3.08 (m, 3H, pip); 3.17-3.20 (m, 1H, pip); 6.94-6.96 (m, 1H, Phenyl), 7.10-7.15 (m, 2H, Phenyl).

10

SYNTHESE DER BEISPIELVERBINDUNGEN

Beispiel 1

N-4-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-carbamid



15

Synthese analog zu Beispiel 2. Zur Gewinnung der in Position 1 mit Wasserstoff substituierten Zielverbindung wird ausgehend von Verbindung Beispiel 2 die Phenylsulfonylgruppe mit KOH in Ethanol abgespalten. Dazu werden 0,04 g (0,07 mmol) N2-[4-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazin]butyl]-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-carboxamid mit 2,5 ml 4%-iger KOH und 2,5 ml Ethanol versetzt und für eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung auf Raumtemperatur wird auf pH 9-10 eingestellt und mit Methylenchlorid extrahiert, mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und nach Trocknung mit MgSO₄ evaporiert. Reinigung durch Flashchromatographie (SiO₂; Petrolether-Essigsäureethylester:8-2) ergibt das Endprodukt.

25

Ausbeute: 6 mg (20%)

Smp.: 117°C. HPLC/MS m/z 408 (M⁺). IR (NaCl): 3302; 2928; 2813; 1636; 1595; 1498; 1239; 1115; 746. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.64-1.76 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.48 (t, J=7.0 Hz, 2H, CH₂Npip); 2.67 (m, 4H, pip); 3,10 (m, 4H, pip); 3.52-3.58 (m, 2H, CH₂NHCO) 3.85 (s, 3H, OCH₃); 6.68 (br t, J=5.1 Hz, 1H, NHCO); 6.80 (s, 1H, H-3); 6.85 (d, J= 7.5 Hz, 1H, Phenyl); 6.90-6.92 (m, 2H, Phenyl); 6.97-7.02 (m, 1H, Phenyl); 7.15 (d,

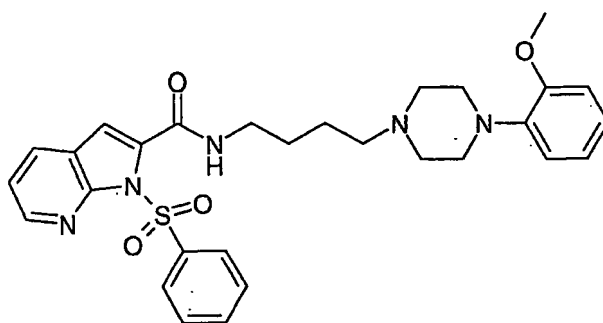
30

J=4.8 Hz, 1H, H-5); 7.97 (dd, J=8.0 Hz, J=1.6 Hz, 1H, H-4); 8.56 (dd, J=4.6 Hz, J=1.6 Hz, 1H, H-6); 10.99 (s, 1H, H-1). ¹³C-NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 161.2; 152.3; 148.2; 146.1; 141.2; 131.6; 122.9; 120.9; 118.2; 116.9; 111.2; 118.2; 116.9; 111.2; 100.2; 57.9; 55.3; 53.5; 50.5; 39.6; 27.5, 24.3.

5

Beispiel 2

N-4-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-carbamid

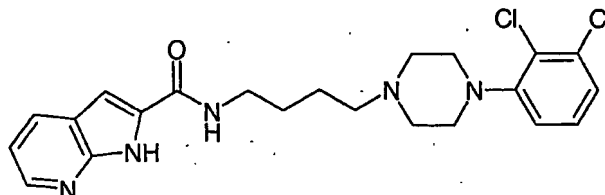


10 0,036 g (0,12 mmol) der Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-ylcarbonsäure werden in 4 ml trockenem Methylenchlorid gelöst und 0,06 ml (0,13 mmol) DIPEA zugegeben. Dazu werden bei 0°C 0,065 g (0,13 mmol) des in 1 ml DMF gelösten HATU langsam zugetropft. Anschließend werden 0,036 g (0,13 mmol) 4-(4-Aminobutyl)-1-(2-methoxyphenyl)piperazin in Methylenchlorid gelöst und bei 0° C zu der Reaktionslösung zugetropft. Nach 2 Stunden
15 wird der Ansatz in Methylenchlorid aufgenommen und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung sowie Wasser gewaschen. Nach Trocknung mit MgSO₄ wird das Lösungsmittel abgedampft und durch Flashchromatographie (SiO₂; CH₂Cl₂-CH₃OH: 95-5) gereinigt. Ausbeute: 63 mg (96%).

Smp.: 166°C. MS m/z 548 (M⁺). IR (NaCl): 3398; 2942; 2825; 1655; 1559; 1500; 1375,
20 1241; 1176; 1027; 752. ¹H NMR (CDCl₃, 360 Mhz) δ (ppm): 1.70-1.84 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.54 (t, J=6,4 Hz, 2H, CH₂Npip); 2.68 (m, 4H, pip); 2.88 (m, 4H, pip); 3.49-3.55 (m, 2H, CH₂NHCO), 3.80 (s, 3H, OCH₃); 6.59-6.62 (m, 1H, Phenyl); 6.81-6.85 (m, 2H, H-3, Phenyl); 6.98-7.02 (m, 1H, Phenyl); 7.19 (dd, J=4.8 Hz, J=8.0 Hz, 1H, H-5); 7.48-7.60 (m, 4H, Phenylsulfonyl, Phenyl); 7.82 (dd, J=1.6 Hz, J=7.8 Hz, 1H, Phenylsulfonyl); 7.93-7.96
25 (br.t., J= 4.3 Hz, 1H, NHCO); 8.33-8.35 (m, 2H, Phenylsulfonyl, H-4); 8.48 (dd, J=1.6 Hz, J= 4.8 Hz, 1H, H-6). ¹³C-NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 162.1; 161.8; 152.1; 148.6; 146.2; 140.9; 138.2; 136.1; 134.0; 130.1; 128.9; 128.7; 122.8; 120.9; 120.8; 119.4; 117.9; 111.0; 107.4; 89.3; 57.9; 55.3; 53.2; 50.2; 40.2; 27.2; 24.5.

Beispiel 3

N-4-[4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridinyl-2-carbamid



Synthese ausgehend von Verbindung Beispiel 4 unter analogen Bedingungen wie für
 5 Beispiel 2 beschrieben. Anschließende Abspaltung der Phenylsulfonylgruppe wie für
 Beispiel 1 beschrieben liefert Verbindung Beispiel 3.

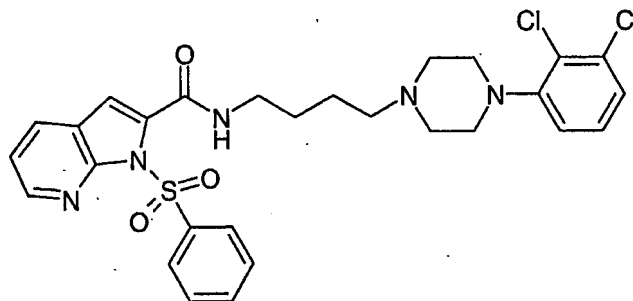
Ausbeute: 12 mg (68% Ausbeute).

Smp.: 232°C. MS *m/z* 445 (*M*⁺), 447 ((*M*+2)⁺), 449 ((*M*+4)⁺). IR (NaCl): 3379; 2924; 2851;
 1631; 1557; 1496; 1259; 1028; 758. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.66-1.74 (m, 4H,
 10 CH₂-CH₂); 2.49 (t, *J*=6,7 Hz, 2H, CH₂Npip); 2.66 (m, 4H, pip); 3.07 (m, 4H, pip); 3.52-3.57
 (m, 2H, CH₂NHCO); 6.57 (br t, *J*=4.8 Hz, 1H, NHCO); 6.78 (s, 1H, H-3); 6.91 (dd, *J*=7.5
 Hz, *J*=2.1 Hz, 1H, Phenyl); 7.09-7.17 (m, 3H, Phenyl, H-5); 7.97 (dd, *J*=8.0 Hz, *J*=1.6 Hz,
 1H, H-4); 8.49 (dd, *J*= 4.6 Hz, *J*=1.4 Hz, 1H, H-6); 10.17 (s, 1H, H-1). ¹³C-NMR (CDCl₃, 90

15 120.0; 118.9; 117.0; 100.2; 57.9; 53.3; 51.2; 39.7; 27.5, 24.3.

Beispiel 4

N-4-[4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-
 carbamid



20 Synthese analog zu Beispiel 2.

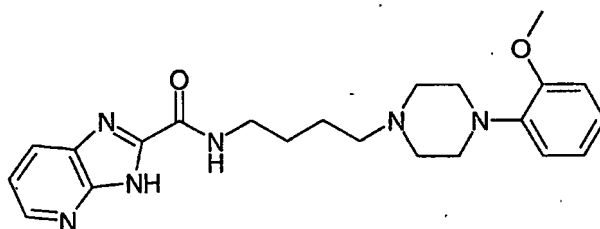
Ausbeute: 48 mg (68%).

Smp.: 82°C. MS *m/z* 586 (*M*⁺), 588 ((*M*+2)⁺), 590 ((*M*+4)⁺). IR (NaCl): 3281; 2937; 2824;
 1658; 1578; 1449; 1376; 1239; 1176, 1044; 756. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.65-
 25 1.73 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.57 (t, *J*=6,4 Hz, 2H, CH₂Npip); 2.70 (m, 4H, pip); 2.88 (m, 4H,
 pip); 3.49-3.55 (m, 2H, CH₂NHCO), 6.55 (dd, *J*=7.8 Hz, *J*=1.4 Hz, 1H, Phenyl); 6.74 (s,

1H, H-3); 6.99-7.04 (m, 1H, Phenyl); 7.09-7.12 (m, 1H, Phenyl); 7.17 (dd, J= 8.0 Hz, J=4.8 Hz, 1H, Phenylsulfonyl); 7.48-7.60 (m, 3H, Phenylsulfonyl); 7.80 (dd, J=7.8 Hz, J=1.6 Hz, 1H, H-4); 8.01 (br t, J=4.8 Hz, 1H, NHCO); 8.38-8.41 (m, 2H, Phenylsulfonyl, H-5); 8.48 (dd, J=4.8 Hz, J=1.8 Hz, 1H, H-6). ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 161.9; 150.7; 148.7; 146.3; 138.1; 136.7; 134.2; 133.9; 130.2, 128.9; 128.6; 127.4, 124.7; 120.9; 119.6; 118.9; 118.5; 107.9; 95.4; 89.4; 58.0; 53.2; 50.7; 40.0; 27.2; 24.1.

Beispiel 5

N-4-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-carbamid



10

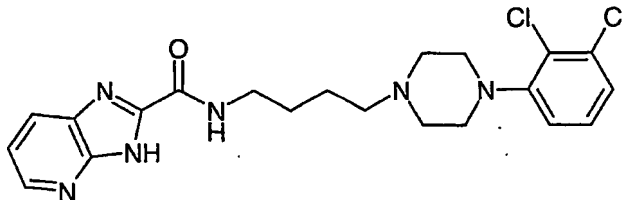
Zu einer Lösung der 3H-Imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-carbonsäure (68 mg, 0.42 mmol) in trockenem DMF (15 mL) wird Diisopropylethylamin (220 µL, 1.26 mmol) gegeben. Bei 0°C gibt man TBTU (159 mg, 0.42 mmol; gelöst in 2 mL DMF) zu. Das Eisbad wird entfernt und nach 5 min Rühren wird 4-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl]butylamin (110 mg, 0.42 mmol) gelöst in Dichlormethan (2 mL) zugetropft. Das Gemisch wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden gesättigte NaHCO₃-Lösung und Dichlormethan zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert (2x). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Nach Flash-Chromatographie (SiO₂, Dichlormethan/ Methanol 9:1) erhält man das Produkt (62 mg, 36%) als farblosen Feststoff.

MS (APCI) *m/z* 409 [(M+H)⁺]; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 1.64-1.66 (m, 4H), 2.45-2.48 (m, 2H), 2.67-2.71 (m, 4H), 3.03-3.09 (m, 4H), 3.42-3.45 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 6.77-6.95 (m, 4H), 7.22-7.29 (m, 1H), 7.94-7.99 (m, 1H), 8.43-8.46 (m, 1H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ (ppm): 23.4, 27.1, 39.2, 49.9, 53.0, 55.2, 57.9, 111.1, 118.2, 119.4, 120.9, 123.2, 140.5, 145.8, 146.6, 152.1, 158.7.

25

Beispiel 6

N-4-[4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl]butyl-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-carbamid



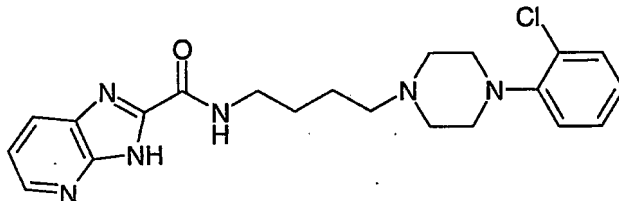
Synthese analog zu Beispiel 5

5 Ausbeute: 29 mg (21 %)

MS (APCI) m/z 447 [(M+H)⁺], 328 (100%); ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 1.69-1.71 (m, 4H), 2.50-2.60 (m, 2H), 2.70-2.76 (m, 4H), 3.05-3.10 (m, 4H), 3.45-3.55 (m, 2H), 6.95-7.00 (m, 1H), 7.14-7.16 (m, 2H), 7.24-7.36 (m, 1H), 8.00-8.05 (m, 1H), 8.45-8.48 (m, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ (ppm): 23.1, 26.8, 39.0, 49.5, 50.2, 52.7, 57.6, 118.1, 118.4, 119.4, 120.9,
10 124.5, 127.0, 127.2, 133.6, 142.9, 143.7, 145.4, 146.5, 147.4, 150.4, 150.7, 158.6.

Beispiel 7

N-4-[4-(2-Chlorphenyl)piperazin-1-yl]butyl-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-carbamid



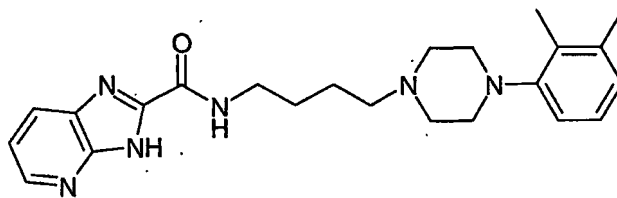
15 Vorschrift analog zu Beispiel 5

Ausbeute: 73 mg (35 %)

MS (APCI) m/z 413 [(M+H)⁺], 294; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 1.65-1.72 (m, 4H), 2.46-2.53 (m, 2H), 2.67-2.78 (m, 4H), 3.08-3.12 (m, 4H), 3.53-3.59 (m, 2H), 6.89-6.99 (m, 2H), 7.02-7.37 (m, 3H), 7.95 (breites s, 1H), 8.07-8.11 (m, 2H), 8.74-8.76 (m, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ (ppm): 24.1, 27.3, 39.5, 40.9, 53.3, 57.8, 113.2, 119.2, 120.3, 123.6,
20 127.5, 128.7, 130.5, 145.9, 146.8, 149.1, 158.8.

Beispiel 8

N-4-[4-(2,3-Dimethylphenyl)piperazin-1-yl]butyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-carbamid



Vorschrift analog zu Beispiel 5

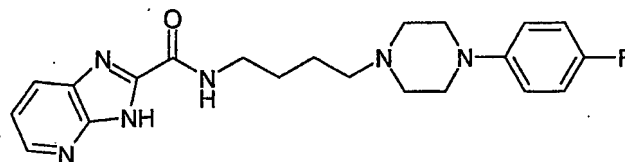
5 Ausbeute: 30 mg (21 %)

MS (APCI): m/z 407 [(M+H)⁺], 288; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 1.62-1.64 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.46-2.50 (m, 2H), 2.63-2.80 (m, 4H), 2.83-2.88 (m, 4H), 3.40-3.44 (m, 2H), 6.78-6.83 (m, 2H), 6.93-6.96 (m, 1H), 7.20-7.27 (m, 1H), 7.93-7.96 (m, 1H), 8.40-8.44 (m, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ (ppm): 13.8, 20.5, 23.6, 27.2, 39.4, 51.5, 53.6, 58.1, 116.6, 119.6, 125.2, 125.9, 131.2, 138.0, 145.9, 146.7, 151.1, 158.9.

Beispiel 9

N-4-[4-(4-Fluorphenyl)piperazin-1-yl]butyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-carbamid

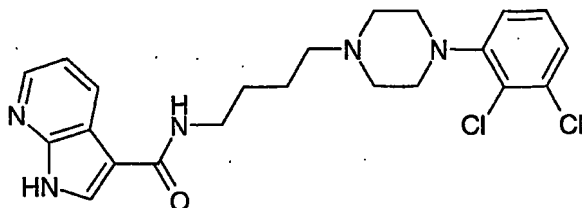
15



Vorschrift analog zu Beispiel 5

Ausbeute: 42 mg (34 %)

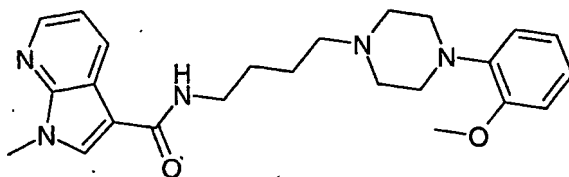
MS (APCI) m/z 397 [(M+H)⁺], 278; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 1.65-1.75 (m, 4H), 2.45-2.49 (m, 2H), 2.61-2.77 (m, 4H), 3.12-3.28 (m, 4H), 3.55-3.58 (m, 2H), 6.79-6.95 (m, 4H), 7.29-7.36 (m, 1H), 7.95-8.08 (m, 2H), 8.71-8.75 (m, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ (ppm): 24.1, 27.3, 39.5, 49.9, 53.1, 57.8, 115.4 (J = 22 Hz), 117.7 (J = 8 Hz), 119.2, 145.9, 146.8, 147.8, 147.9, 157.1 (J = 239 Hz), 158.8.

Beispiel 10*N*-4-[4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-carbamid

Vorschrift analog zu Beispiel 5

5 Ausbeute: 25 mg (23%).

MS: m/z 447 (M^+); 1H NMR ($CDCl_3$, 360 MHz) δ (ppm): 1.68-1.74 (m, 4H, CH_2-CH_2); 2.53 (t, $J=6.9$ Hz, 2H, CH_2N); 2.66-2.71 (m, 4H, pip); 3.04-3.08 (m, 4H, pip); 3.51-3.56 (m, 2H, CH_2NHCO); 6.36 (br t, $J=5.4$ Hz, 1H, $NHCO$); 6.89 (dd, $J=1.8$ Hz, $J=7.7$ Hz, 1H, H-arom); 7.08-7.16 (m, 2H, H-arom); 7.21 (dd, $J=4.8$ Hz, $J=7.9$ Hz, 1H, H-4); 7.88 (s, 1H, H-2); 8.35 (dd, $J=1.6$ Hz, $J=4.8$ Hz, 1H, H-6); 8.43 (dd, $J=1.5$ Hz, $J=8.1$ Hz, 1H, H-5); 11.07 (br s, 1H, H-1).

Beispiel 11*N*-4-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-carbamid

15

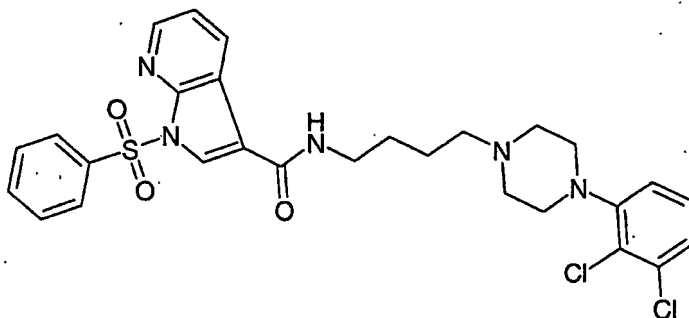
Vorschrift analog zu Beispiel 5

Ausbeute: 24 mg (26%)

MS (APCI) m/z 422 [$(M+H)^+$]; 1H -NMR ($CDCl_3$, 200 MHz) δ (ppm): 1.65-1.77 (m, 4H), 2.58-2.66 (m, 2H), 2.81-2.83 (m, 4H), 3.10-3.14 (m, 4H), 3.47-3.53 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.62 (breites s, 1H), 6.80-6.99 (m, 4H), 7.11-7.18 (m, 1H), 7.81 (1, 1H), 8.32-8.40 (m, 2H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 50 MHz) δ (ppm): 23.1, 27.2, 31.6, 38.7, 49.5, 52.9, 55.3, 57.5, 109.2, 111.1, 112.7, 117.2, 118.2, 118.5, 121.0, 123.4, 124.8, 129.3, 131.1, 140.4, 143.7, 147.8, 152.1, 164.7, 176.3.

Beispiel 12

N-4-[4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-carbamid



5 Vorschrift analog zu Beispiel 5

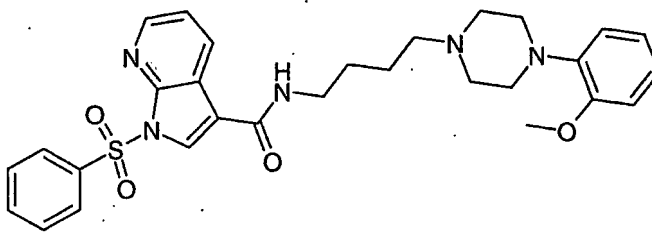
Ausbeute: 25 mg (23 %)

MS (APCI) m/z 586 $[(M+H)^+]$; ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 50 MHz) δ (ppm): 25.1, 28.1, 40.2, 51.9, 54.0, 59.1, 119.3, 120.6, 125.4, 126.8, 128.2, 129.0, 129.9, 131.7, 135.3, 146.6.

10

Beispiel 13

N-4-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-carbamid



15 Vorschrift analog zu Beispiel 5

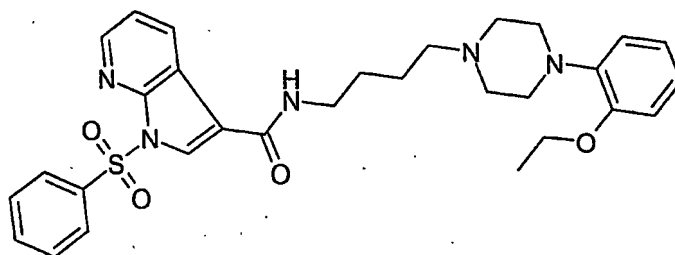
Ausbeute: 32 mg (27 %)

MS (APCI) m/z 548 $[(M+H)^+]$; ^1H -NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 1.66-1.70 (m, 4H), 2.46-2.49 (m, 2H), 2.67-2.71 (m, 4H), 3.06-3.10 (m, 4H), 3.45-3.48 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.81-7.02 (m, 5H), 7.20-7.27 (m, 1H), 7.40-7.60 (m, 3H), 8.15-8.21 (m, 3H), 8.40-8.44 (m, 2H); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 50 MHz) δ (ppm): 24.3, 27.5, 39.4, 50.4, 53.4, 55.4, 58.0, 11.1, 114.8, 118.3, 119.9, 121.1, 123.1, 126.4, 128.3, 129.2, 131.0, 134.5, 137.7, 141.0, 145.9, 147.0, 152.2, 162.6, 163.1.

20

Beispiel 14

N-4-[4-(2-Ethoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid



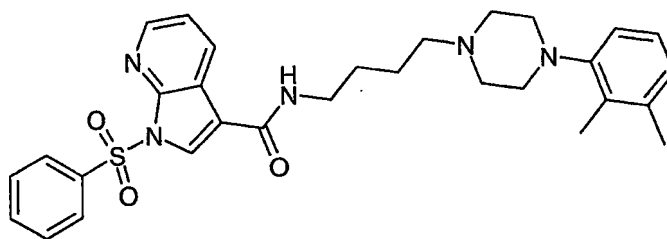
5 Vorschrift analog zu Beispiel 5

Ausbeute: 24 mg (23%)

MS (APCI): m/z 562 $[(M+H)^+]$; 1H -NMR ($CDCl_3$, 200 MHz) δ (ppm): 1.41 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.65-1.69 (m, 4H), 2.46-2.49 (m, 2H), 2.60-2.70 (m, 4 H), 3.05-3.15 (m, 4H), 3.43-3.46 (m, 2H), 4.02 (q, $J = 7.0$ Hz), 6.78-6.95 (m, 4H), 7.18-7.27 (m, 2H), 7.39-7.55 (m, 3H), 8.14-8.18 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.38-8.46 (m, 2H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 50 MHz) δ (ppm): 14.8, 23.9, 27.2, 39.1, 50.0, 53.3, 57.8, 63.5, 112.3, 114.6, 116.1, 119.8, 120.9, 121.1, 122.9, 126.6, 128.1, 129.1, 131.0, 134.4, 137.6, 140.8, 145.6, 146.9, 151.4, 163.2.

Beispiel 15

15 *N*-4-[4-(2,3-Dimethylphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid



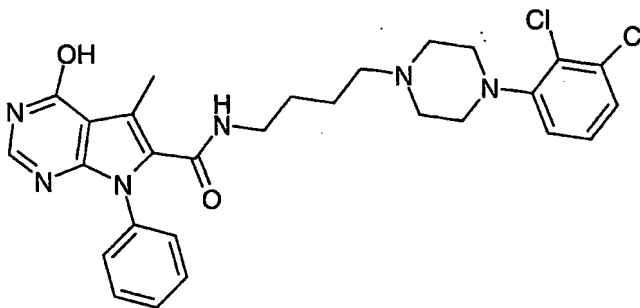
Synthese analog zu Beispiel 5:

Ausbeute: 20 mg (25 %).

20 MS (APCI): m/z 546 $[(M+H)^+]$; 1H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz) δ (ppm): 1.63-1.75 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.47-2.73 (m, 6H), 2.86-2.92 (m, 4H), 3.42-3.53 (m, 2H), 6.83-6.92 (m, 2H), 7.01-7.09 (m, 1H), 7.21-7.28 (m, 1H), 7.41-7.61 (m, 4H), 8.15-8.22 (m, 3H), 8.39-8.45 (m, 2H).

Beispiel 16

N-4-[4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl]butyl-5-methyl-4-hydroxy-7-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-carbamid bzw. des Oxo-Tautomeren



5

Synthese analog zu Beispiel 5

Ausbeute: 10 mg (45%).

MS: m/z 554 ($[M+H]^+$); 1H NMR ($CDCl_3$, 360 MHz) δ (ppm): 1.43-1.53 (m, 4H, CH_2-CH_2); 2.44 (t, $J=6.7$ Hz, 2H, CH_2N); 2.62-2.72 (m, 4H, pip); 2.68 (s, 3H, CH_3); 2.98-3.07 (m, 4H, pip); 3.28-3.32 (m, 2H, CH_2NHCO); 6.31 (br t, $J=5.4$ Hz, 1H, $NHCO$); 6.86 (dd, $J=2.4$ Hz, $J=7.2$ Hz, 1H, H-arom); 7.10-7.17 (m, 2H, H-arom); 7.39-7.54 (m, 5H, Phenyl); 7.86 (s, 1H, H-2); 11.21 (br s, 1H, H-3).

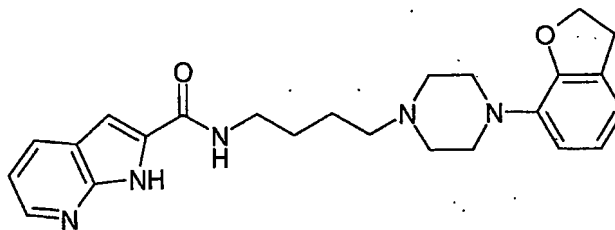
10

SYNTHESE WEITERER MÖGLICHER BEISPIELVERBINDUNGEN

15

Beispiel 17

N-4-[4-(2,3-Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-carbamid

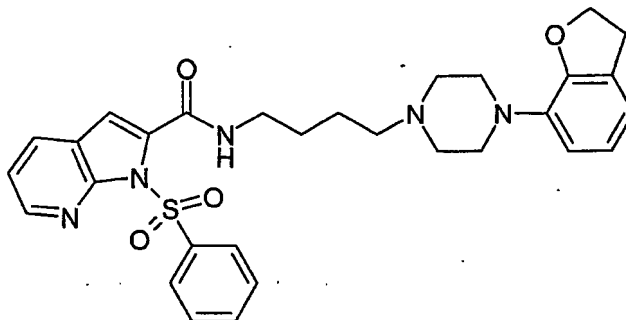


20

Die Kupplung der Säurekomponente und der Aminkomponente kann analog zu Beispiel 2 erfolgen, wobei die Säurekomponente sowie die Aminkomponente-C3 hergestellt werden, wie weiter oben beschrieben.

Beispiel 18

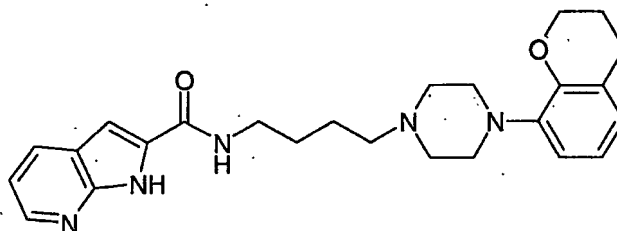
N-4-[4-(2,3-Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-carbamid



- 5 Die Synthese kann analog zur Herstellung von Beispiel 17 erfolgen.

Beispiel 19

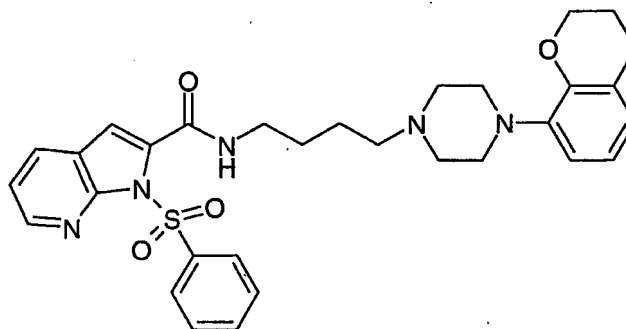
N-4-[4-(Chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-carbamid



- 10 Die Synthese kann analog zur Herstellung von Beispiel 17 erfolgen.

Beispiel 20

N-4-[4-(Chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-carbamid

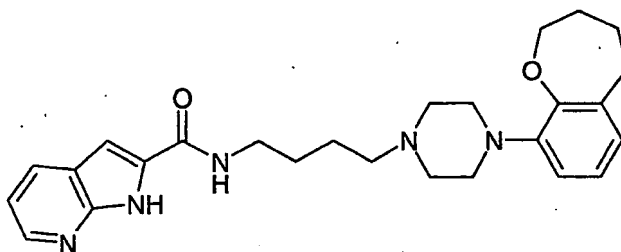


- 15

Die Synthese kann analog zur Herstellung von Beispiel 17 erfolgen.

Beispiel 21

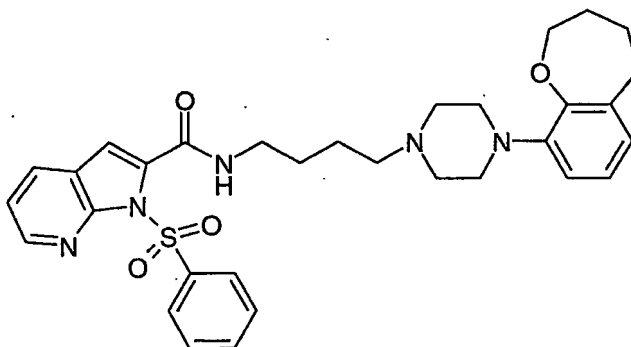
N-4-[4-(2,3,4,5-Tetrahydrobenzo[*b*]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-carbamid



5 Die Synthese kann analog zur Herstellung von Beispiel 17 erfolgen.

Beispiel 22

N-4-[4-(2,3,4,5-Tetrahydrobenzo[*b*]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-carbamid

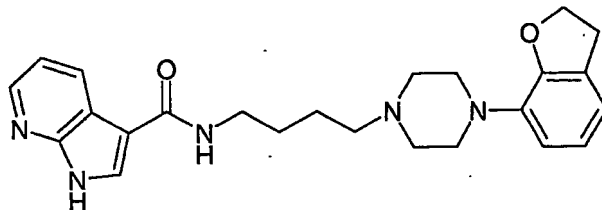


10

Die Synthese kann analog zur Herstellung von Beispiel 17 erfolgen.

Beispiel 23

N-4-[4-(2,3-Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid

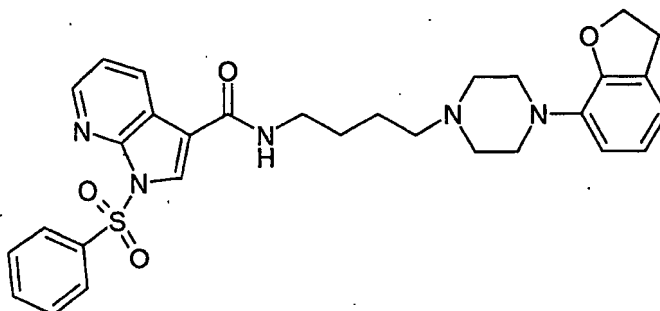


15

Die Synthese kann analog zur Herstellung von Beispiel 17 erfolgen.

Beispiel 24

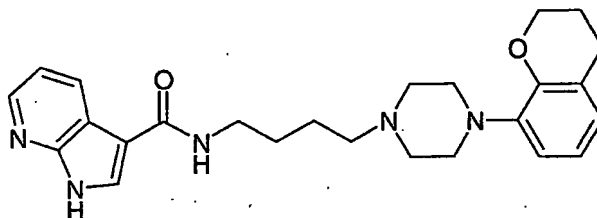
N-4-[4-(2,3-Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid



- 5 Die Synthese kann analog zur Herstellung von Beispiel 17 erfolgen.

Beispiel 25

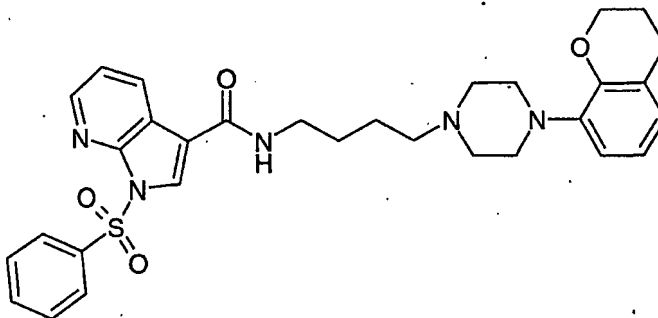
N-4-[4-(Chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid



- 10 Die Synthese kann analog zur Herstellung von Beispiel 17 erfolgen.

Beispiel 26

N-4-[4-(Chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid

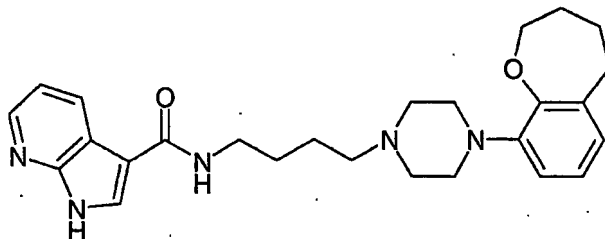


- 15

Die Synthese kann analog zur Herstellung von Beispiel 17 erfolgen.

Beispiel 27

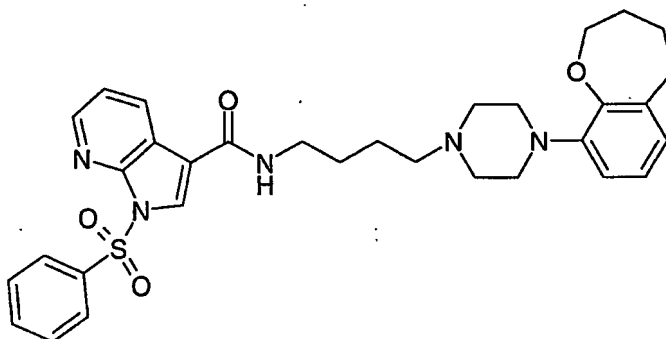
N-4-[4-(2,3,4,5-Tetrahydrobenzo[*b*]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid



- 5 Die Synthese kann analog zur Herstellung von Beispiel 17 erfolgen.

Beispiel 28

N-4-[4-(2,3,4,5-Tetrahydrobenzo[*b*]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid

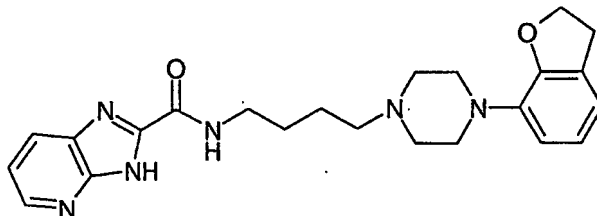


10

- Die Synthese kann analog zur Herstellung von Beispiel 17 erfolgen.

Beispiel 29

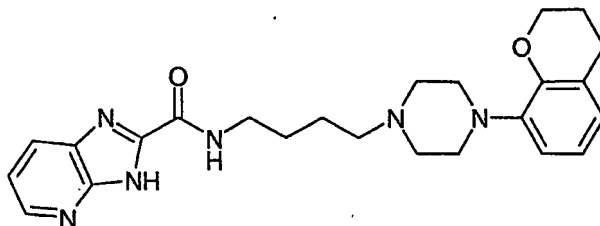
N-4-[4-(2,3-Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-carbamid



15

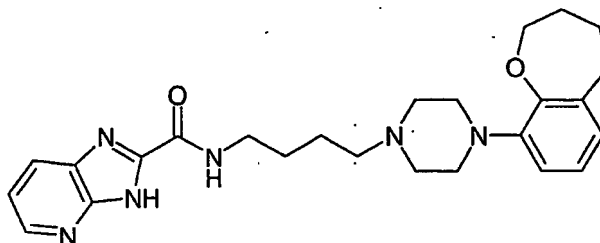
- Die Kupplung der Säurekomponente und der Aminkomponente kann analog zu Beispiel 5 erfolgen, wobei die Säurekomponente sowie die Aminkomponente-C3 hergestellt werden, wie weiter oben beschrieben

53

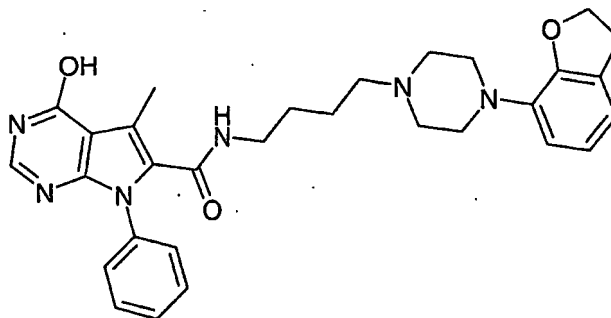
Beispiel 30*N*-4-[4-(Chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-carbamid

Die Synthese kann analog zur Herstellung von Beispiel 29 erfolgen.

5

Beispiel 31*N*-4-[4-(2,3,4,5-Tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-carbamid

10 Die Synthese kann analog zur Herstellung von Beispiel 29 erfolgen.

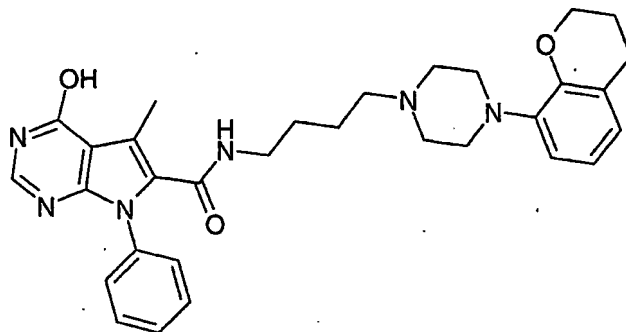
Beispiel 32*N*-4-[4-(2,3-Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-5-methyl-4-hydroxy-7-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-carbamid bzw. des Oxo-Tautomeren

15

Die Synthese kann analog zur Herstellung von Beispiel 29 erfolgen.

Beispiel 33

N-4-[4-(Chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-5-methyl-4-hydroxy-7-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-carbamid bzw. des Oxo-Tautomeren



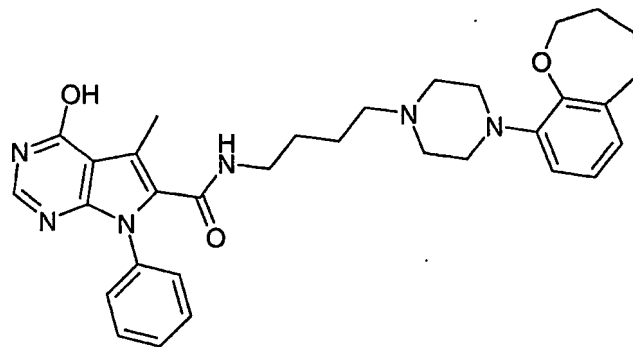
5

Die Synthese kann analog zur Herstellung von Beispiel 29 erfolgen.

Beispiel 34

N-4-[4-(2,3,4,5-Tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-5-methyl-4-hydroxy-7-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-carbamid bzw. des Oxo-Tautomeren

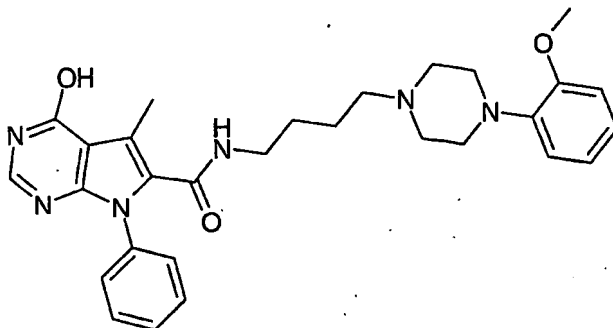
10



Die Synthese kann analog zur Herstellung von Beispiel 29 erfolgen.

Beispiel 35

N-4-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-5-methyl-4-hydroxy-7-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-6-carbamid bzw. des Oxo-Tautomeren



5

Die Synthese kann analog zur Herstellung von Beispiel 5 erfolgen.

BIOLOGISCHE AKTIVITÄT

10

- Die biologischen Aktivitäten der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in Radioligandbindungsuntersuchungen ermittelt. Alle Radioligandexperimente wurden nach von uns beschriebenen Methoden durchgeführt (Hübner, H. et al. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 756-762). Für die Messung der Affinitäten zu den Rezeptoren der D2-Familie kamen
- 15 Membranhomogenate von chinesischen Hamster-Ovarialzellen (CHO-Zellen) zum Einsatz, die jeweils den humanen D2long-, den humanen D2short- (Hayes, G. et al. *Mol. Endocrinol.* **1992**, *6*, 920-926), den humanen D3- (Sokoloff, P. et al. *Eur. J. Pharmacol.* **1992**, *225*, 331-337) oder den humanen D4.4-Rezeptorsubtyp (Asghari, V. *J. Neurochem.* **1995**, *65*, 1157-1165) stabil exprimierten. Prinzipiell erfolgten die Bindungsassays durch
- 20 Inkubation der Rezeptorhomogenate mit dem Radioligand [³H]Spiperon und der zu untersuchenden Verbindung in verschiedenen Konzentrationen. Die Ermittlung der Affinitäten zum D1-Rezeptor erfolgte mit nativen Membranhomogenaten, gewonnen aus dem Striatum des Schweines, und dem D1-selektiven Radioliganden [³H]SCH 23390.
- 25 Die Messung der Bindungsstärken der Verbindungen zu den Serotonin-Rezeptorsubtypen 5-HT1A und 5-HT2 wurden nach von uns beschriebenen Methoden (Heindl, C. et al. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3141-3152) durchgeführt. Dazu inkubierten wir Cortex-Membranpräparationen des Schweines mit den Radioliganden [³H]8-OH-DPAT (für 5-HT1A) oder [³H]Ketanserin (5-HT2) und den Verbindungen in verschiedenen

Konzentrationen. In gleicher Weise wurde die Affinität der Testverbindungen zum $\alpha 1$ -Rezeptor des Schweins untersucht, wobei porcine Cortex-Membranpräparationen und der $\alpha 1$ -selektive Radioligand [^3H]Prazosin eingesetzt wurden.

- 5 Alle im Dopaminrezeptor-Bindungsassay untersuchten Verbindungen zeigten gute bis sehr gute Affinitäten zu den Dopamin-Rezeptoren mit einer klaren Bindungspräferenz zu den D2- und D3-Subtypen. Pyrrolopyridine weisen insbesondere dann eine sehr hohe D3-Affinität auf, wenn sie einen Abstand von 4-5 Kohlenstoffatomen zwischen dem Amidstickstoff und dem Stickstoff des Piperazinteils tragen. Dabei ist immer eine deutliche
- 10 Selektivität zum D3-Rezeptor zu erkennen, der bei allen getesteten Verbindungen mit Ki-Werten zwischen 0.1 und ca 10 nM gebunden wurde. (Tabelle 1)

Tabelle 1: Bindungsdaten und Selektivitätsmuster der Verbindungen von Formel I und II für die Dopamin-Rezeptoren porcineD1, humanD2long, humanD2short, humanD3 und humanD4.4^a

Verbindung	Ki-Werte in [nM] ^b					D3-Selektivität		
						D2long/	D2short/	D4.4 /
	D1	D2long	D2short	D3	D4.4	D3	D3	D3
Beispiel 1	1500	58	42	0,82	32	71	51	39
Beispiel 2	1300	180	110	9,3	130	19	12	14
Beispiel 3	440	19	6,5	0,13	42	150	34	320
Beispiel 4	680	68	39	0,80	110	85	49	140

^a ermittelt für D2long, D2short, D3 und D4.4 mit dem Radioliganden [^3H]Spiperon und für D1 mit [^3H]SCH 23390; ^b Durchschnittswerte aus 2-6 Einzelexperimenten jeweils durchgeführt als Triplikate

20

Untersuchungen zur Bestimmung der intrinsischen Aktivität der Beispiolverbindungen wurden in einem Mitogenese-Assay in Anlehnung an die Literatur (Hübner, H. et al. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4563-4569; Bettinetti, L. et al. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4594-4597) durchgeführt. Dabei wurden verschiedenen Konzentrationen der zu untersuchenden

25

Verbindung mit D3-Rezeptor exprimierenden Zellen inkubiert und anschließend die rezeptorvermittelte Stimulation der Mitogeneserate durch Einbau des radioaktiven Markers

[³H]Thymidin gemessen. Agonistische, partialagonistische oder antagonistische Effekte wurden im Vergleich zur Wirkung des vollen Agonisten Quinpirol ermittelt. (Tabelle 2)

Tabelle 2: Ergebnisse der Mitogenese-Experimente mit den Ausführungsbeispielen am Dopamin-D3-Rezeptor zur Ermittlung der intrinsischen Aktivität^a

Verbindungen	Anzahl Einzel-messungen [n]	EC ₅₀ -Wert [nM] ^b	agonistische Aktivität [%] ^c
Beispiel 1	12	0,96	14
Beispiel 2	6	7,9	12
Beispiel 3	12	1,3	41
Beispiel 4	6	2,1	16
Quinpirol	5	3,2	100

^a dosisabhängiger Einbau des Radiomarkers [³H]Thymidin als Maß für die Stimulation der Mitogeneserate gemessen bei sieben verschiedenen Konzentrationen in Quadruplikaten

^b EC₅₀-Wert der Dosis-Wirkungskurve abgeleitet von den Durchschnittswerten aller Einzelversuche (n)

^c agonistische Aktivität in [%] bezogen auf den maximalen Effekt des vollen Agonisten Quinpirol

Bei diesem Test wurden für die untersuchten Verbindung unterschiedliche intrinsische Effekte am D3-Rezeptor gemessen. So zeigen die Verbindungen 1, 2 und 4 eine Stimulation des Rezeptors im Bereich von 10% - 20% und sind eher als schwach partialagonistisch zu bezeichnen, wohingegen Beispielverbindung 3 mit einer intrinsischen Aktivität von 41% als Partialagonist einzuordnen ist.

Die Untersuchung der Affinitäten zu den Serotoninrezeptorsubtypen 5-HT1A und 5-HT2 sowie zum adrenergen α1-Rezeptor sind in Tabelle 3 beschrieben.

Auch die Bindungsstärke zu den Serotonin- und alpha 1-Rezeptoren ist mit Affinitäten im Bereich von bis zu 25 nM als recht stark zu charakterisieren, wobei drei der vier getesteten Beispiele eine deutliche Selektivität zum 5-HT1A-Rezeptor verglichen mit dem 5-HT2-Subtyp zeigen.

Tabelle 3: Ergebnisse der Bindungsuntersuchungen mit Substanzen nach Formel I und II an den Serotonin-Rezeptoren porcine 5-HT_{1A}, porcine 5-HT₂ sowie am porcinen adrenergen Rezeptorsubtyp α_1 ^a

Verbindungen	K _i -Werte in [nM] ^b			D3-Selektivität		
	5-HT _{1A}	5-HT ₂	α_1	5-HT _{1A} /D3	5-HT ₂ /D3	α_1 /D3
Beispiel 1	23	340	1,3	28	1200	1,6
Beispiel 2	14	1100	4,6	1,5	120	0,49
Beispiel 3	24	63	3,6	180	480	28
Beispiel 4	16	200	21	20	250	26

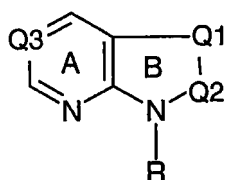
^a ermittelt für 5-HT_{1A} mit dem Radioliganden [³H]8-OH-DPAT, für 5-HT₂ mit

5 [³H]Ketanserin und für α_1 mit [³H]Prazosin

^b Durchschnittswerte aus 2 Einzelexperimenten jeweils durchgeführt als Triplikate

Ansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I,



Formel I

in der bedeuten:

A ist ein aromatischer 6-gliedriger Ring, dessen ringbildende C-Atome unabhängig voneinander jeweils einen Substituenten R1 tragen können;

B ist ein aromatischer 5-gliedriger Ring, der genau eine Gruppe X trägt;

Q1 ist N, N-R', S, O, CH, C-R1 oder C-X;

Q2 ist CH, C-R1 oder C-X, wobei entweder Q1 oder Q2 eine Gruppe C-X bilden;

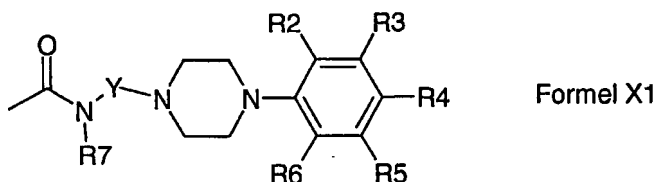
Q3 ist N, CH oder C-R1;

R1 ist jeweils unabhängig ausgewählt aus Hydroxy, Alkyl, Alkyloxy, Alkylthio, Alkenyl, Alkynyl, Phenyl, Phenylalkyl, Phenoxy, Halogen, Trifluormethyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, Phenylalkylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Phenylalkyloxycarbonyl, Cyano, Nitro, Amino, Carboxy, Sulfo, Sulfamoyl, Sulfonylamino, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino;

R' ist ausgewählt aus Wasserstoff, Alkyl, Phenyl, Phenylalkyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, Phenylalkylcarbonyl und Phenylsulfonyl;

R fehlt, wenn Q1 N-R', S oder O repräsentiert oder R ist ausgewählt aus Wasserstoff, Alkyl, Phenyl, Phenylalkyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, Phenylalkylcarbonyl und Phenylsulfonyl, wenn Q1 N, CH, C-R1 oder C-X ist;

X ist eine Gruppe mit der allgemeinen Formel X1



wobei gilt:

Y ist eine unverzweigte, gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffkette mit 2-5 Kohlenstoffatomen oder eine Kette $-(CH_2)_o-Z-(CH_2)_p$, worin Z ausgewählt ist aus den Resten Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl, wobei o und p jeweils unabhängig voneinander den Wert 0, 1, 2 oder 3 haben und wobei die Summe aus o und p höchstens 3 ist;

R2, R3, R4, R5 und R6 sind jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Hydroxy, Alkyl, Alkyloxy, Alkylthio, Alkenyl, Alkynyl, Phenyl, Phenylalkyl, Phenoxy, Halogen, Trifluormethyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, Phenylalkylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Phenylalkyloxycarbonyl, Cyano, Nitro, Amino, Carboxy, Sulfo, Sulfamoyl, Sulfonylamino, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino, wobei zwei benachbarte Reste R2, R3, R4, R5 und R6 auch gemeinsam mit den C-Atomen des Phenylrings an die sie gebunden sind, einen sauerstoffhaltigen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bilden können;

R7 ist Wasserstoff oder Alkyl;

in Form der freien Base, deren physiologisch akzeptable Salze sowie möglicher Enantiomere, Diastereomere und Tautomere.

2. Verbindung nach Anspruch 1,

wobei gilt:

A ist ein aromatischer 6-gliedriger Ring, dessen ringbildende C-Atome unabhängig voneinander jeweils einen Substituenten R1 tragen können;

B ist ein aromatischer 5-gliedriger Ring, der genau eine Gruppe X trägt;

Q1 ist N, N-R', CH, C-R1 oder C-X;

Q2 ist CH, C-R1 oder C-X, wobei entweder Q1 oder Q2 eine Gruppe C-X bilden;

Q3 ist N, CH oder C-R1

R1 ist in den Verbindungen der allgemeinen Formel Ia jeweils unabhängig ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy; Fluor; Chlor; Brom; Trifluormethyl; Cyano; Amino; Carboxy; Sulfo; Sulfamoyl; unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituiertes C1-C6 Alkyl; unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituiertes C1-C6 Alkyloxy; unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituiertes C1-C6 Alkylthio; unsubstituiertes C2-C6 Alkynyl; unsubstituiertes oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiertes Phenyl; Phenyl(C1-C6)Alkyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist und wobei das C1-C6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; unsubstituiertes oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einem oder mehreren Methoxygruppen substituiertes Phenoxy; -C(O)-(C1-C6)Alkyl, wobei das Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; -C(O)-Phenyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist; -C(O)-(C1-C6)Alkyl-Phenyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist und wobei das C1-C6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; C1-C6 Alkyloxycarbonyl, wobei das Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; Phenyl(C1-C6)Alkyloxycarbonyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist und wobei das C1-C6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; C1-C6 Alkylaminosulfonyl und C1-C6 Alkylsulfonylamino;

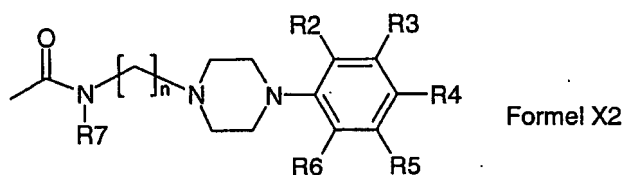
R' ist ausgewählt aus Wasserstoff; unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituiertes C1-C6 Alkyl; unsubstituiertes oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiertes Phenyl; Phenyl(C1-C6)Alkyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist und wobei das C1-C6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; -C(O)-(C1-C6)Alkyl, wobei das Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; -C(O)-Phenyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist; -C(O)-(1-C6)Alkyl-Phenyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist und wobei das C1-C6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; und Phenylsulfonyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist;

wenn Q1 N-R' repräsentiert, fehlt R;

wenn Q1 N, CH, C-R1 oder C-X repräsentiert, ist R ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff; unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituiertes C1-C6 Alkyl; unsubstituiertes oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiertes Phenyl; Phenyl(C1-C6)Alkyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist und wobei das C1-C6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; -C(O)-(C1-C6)Alkyl, wobei das Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; -C(O)-Phenyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist; -C(O)-(C1-C6)Alkyl-Phenyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist und wobei das C1-C6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; und Phenylsulfonyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist;

X ist in Verbindungen der allgemeinen Formel Ia eine Gruppe der allgemeinen

Formel X2

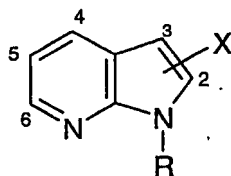


5 in der n den Wert 2-5 hat und in der die Substituenten R2, R3, R4, R5, R6 und
 R7 bevorzugt und jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der
 Gruppe Gruppe Wasserstoff, Hydroxy; Fluor; Chlor; Brom; Trifluormethyl;
 Cyano; Amino; Carboxy; Sulfo; Sulfamoyl; unsubstituiertes oder mit Hydroxy
 substituiertes C1-C6 Alkyl; unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituiertes C1-
 10 C6 Alkyloxy; unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituiertes C1-C6 Alkylthio;
 unsubstituiertes C2-C6 Alkynyl; unsubstituiertes oder mit Fluor, Chlor oder
 Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiertes Phenyl;
 Phenyl(C1-C6)Alkyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder
 Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist und
 15 wobei das C1-C6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist;
 unsubstituiertes oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einem oder
 mehreren Methoxygruppen substituiertes Phenoxy; -C(O)-C1-C6 Alkyl, wobei
 das Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; -C(O)-Phenyl, wobei
 das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer
 20 oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist; -C(O)-(C1-C6)-Alkyl-Phenyl,
 wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit
 einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist und wobei das C1-C6
 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; C1-C6 Alkyloxycarbonyl,
 wobei das Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; Phenyl(C1-
 25 C6)Alkyloxycarbonyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor
 oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist
 und wobei das C1-6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; C1-
 C6 Alkylaminosulfonyl und C1-C6 Alkylsulfonylamino oder zwei benachbarte
 Reste R2, R3, R4, R5 und R6 bilden gemeinsam mit den C-Atomen des
 30 Phenylrings an die sie gebunden sind, einen sauerstoffhaltigen 5-, 6- oder 7-
 gliedrigen Ring;

R7 ist C1-6 Alkyl oder Wasserstoff;

in Form der freien Base, deren physiologisch akzeptablen Salze sowie möglicher Enantiomere, Diastereomere und Tautomere.

- 5
3. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin Y eine Gruppe $-(CH_2)_n-$ mit $n = 4$ oder 5 darstellt.
4. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei R7
- 10 Wasserstoff ist.
5. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, mit der allgemeinen Formel II



Formel II

15 in der bedeuten:

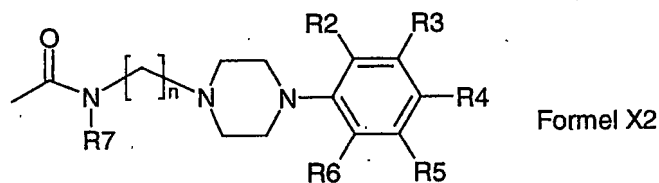
der Substituent X ist mit Position 2 oder 3 des Pyrrolo[2,3-b]pyridins verknüpft und stellt eine Gruppe dar, wie in den Ansprüchen 1- 4 beschrieben;

20 das Pyrrolo[2,3-b]pyridin kann in den Positionen 4-6 des A-Rings sowie an der nicht mit X verknüpften Positionen 2 oder 3 des B-Rings jeweils Substituenten R1 tragen, wie in den Ansprüchen 1-4 beschrieben;

25 R ist eine Gruppe wie in den vorhergehenden Ansprüchen beschrieben.

6. Verbindungen nach Anspruch 5, wobei der Substituent X mit der Position 2 des Pyrrolo[2,3-b]pyridins verknüpft ist.

7. Verbindungen nach Anspruch 5, wobei der Substituent X mit der Position 3 des Pyrrolo[2,3-b]pyridins verknüpft ist.
8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 5-7, wobei der Substituent R ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe oder ein Phenylsulfonyl ist.
9. Verbindungen nach einem der Ansprüche 5-8, wobei X eine Gruppe der allgemeinen Formel X2



darstellt, in der gilt:

n ist 4 oder 5;

R2, R3, R4, R5, R6 und R7 sind Substituenten, wie in Anspruch 2 beschrieben.

10. Verbindungen nach einem der Ansprüche 5-9, wobei mindestens einer der Substituenten R2 oder R3 ausgewählt ist aus der Gruppe Chlor, Fluor, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Methyl, Ethyl und Propyl.

11. Verbindung ausgewählt aus

N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl) -1H-butylpyrrolo[2,3-b]pyridin-2-ylcarbamid

N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl) -1H-butyl-1-phenylsulfonylpyrrolo[2,3-b]pyridin-2-ylcarbamid

N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl) -1H-butylpyrrolo[2,3-b]pyridin-2-ylcarbamid

N-4-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)-1*H*-butyl-1-phenylsulfonylpyrrolo[2,3-
b]pyridin-2-ylcarbamid

5 N-4-[4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-
carbamid

N-4-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-
3-carbamid

10 N-4-[4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-
b]pyridin-3-carbamid

15 N-4-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-
b]pyridin-3-carbamid

N-4-[4-(2-Ethoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-
b]pyridin-3-carbamid

20 N-4-[4-(2,3-Dimethylphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-
b]pyridin-3-carbamid

N-4-[4-(Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-
carbamid

25 N-4-[4-(Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-
pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-carbamid

N-4-[4-(Chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-carbamid

30 N-4-[4-(Chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-
b]pyridin-2-carbamid

35 N-4-[4-(2,3,4,5-Tetrahydrobenzo[*b*]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-
pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-carbamid

N-4-[4-(2,3,4,5-Tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-carbamid

N-4-[4-(Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid

N-4-[4-(Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid

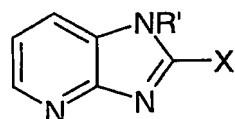
N-4-[4-(Chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid

N-4-[4-(Chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid

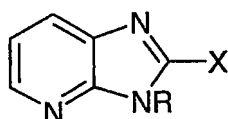
N-4-[4-(2,3,4,5-Tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid

N-4-[4-(2,3,4,5-Tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid

12. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-4, mit der allgemeinen Formel IIIa oder IIIb



Formel IIIa



Formel IIIb

in der bedeuten:

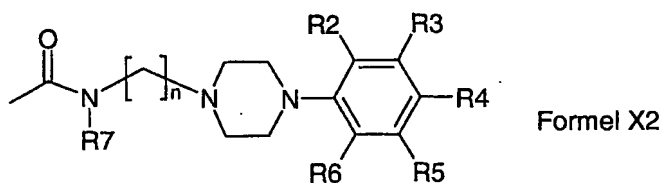
der Substituent X stellt eine Gruppe dar, wie weiter in den Ansprüchen 1-4 beschrieben;

das Imidazo[4,5-b]pyridin ist unsubstituiert oder trägt im A-Ring ein oder mehrere Substituenten R1, wie in den Ansprüchen 1 und 2 beschrieben;

R und R' sind Gruppen, wie in den Ansprüchen 1 und 2 beschrieben.

13. Verbindungen nach Anspruch 12, wobei der Substituent R ein Wasserstoffatom oder ein Phenylsulfonyl ist.

14. Verbindung nach einem der Ansprüche 11-13, wobei X eine Gruppe der allgemeinen Formel X2



darstellt, in der gilt:

n ist 4 oder 5;

R2, R3, R4, R5, R6 und R7 sind Substituenten, wie in Anspruch 2 beschrieben.

15. Verbindungen nach einem der Ansprüche 11-14, wobei mindestens einer der Substituenten R2 oder R3 ausgewählt ist aus der Gruppe Chlor, Fluor, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Methyl, Ethyl und Propyl.

16. Verbindung ausgewählt aus

5 N-4-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-carbamid

N-4-[4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-carbamid

10 N-4-[4-(2-Chlorphenyl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-carbamid

N-4-[4-(2,3-Dimethylphenyl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-carbamid

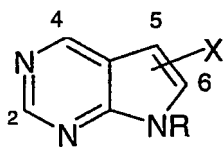
15 N-4-[4-(4-Fluorphenyl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-carbamid

N-4-[4-(2,3-Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-carbamid

20 N-4-[4-(Chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-carbamid

N-4-[4-(2,3,4,5-Tetrahydrobenzo[*b*]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-carbamid

17. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-4, mit der allgemeinen Formel IV



Formel IV

30 in der bedeuten:

der Substituent X ist in den Positionen 5 oder 6 mit dem Heteroarenkern

verknüpft und stellt eine Gruppe dar, wie in den Ansprüchen 1-4 beschrieben;

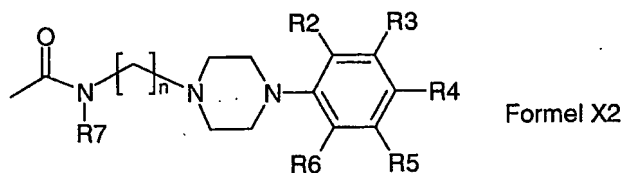
das Pyrrolo[2,3-d]pyrimidin ist bis auf die Gruppe X unsubstituiert oder kann in den Positionen 2 und 4 des A-Rings oder an der nicht mit X verknüpften Position 5 oder 6 des B-Rings jeweils Substituenten R1 tragen, wie in den Ansprüchen 1 und 2 beschrieben;

R ist eine Gruppe, wie in den Ansprüchen 1 und 2 beschrieben.

18. Verbindungen nach Anspruch 17, wobei R Wasserstoff, Phenylsulfonyl oder ein unsubstituiertes oder ein mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes Phenyl repräsentiert.

19. Verbindungen nach einem der Ansprüche 17-18, wobei der Heteroarenkern unsubstituiert ist oder ein oder zwei Substituenten R1 trägt, die ausgewählt sind aus Hydroxy und C1-C3 Alkyl.

20. Verbindungen nach einem der Ansprüche 17-19, wobei X eine Gruppe der Formel X2 darstellt,



in der gilt:

n ist 4 oder 5;

R2, R3, R4, R5, R6 und R7 sind Substituenten, wie in Anspruch 2 beschrieben.

21. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 17-20, wobei mindestens einer der Substituenten R2 und R3 ausgewählt ist aus Chlor, Fluor, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Methyl, Ethyl und Propyl.

22. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 17-21, ausgewählt aus

N-4-[4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl]butyl-5-methyl-4-hydroxy-7-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-carbamid und Tautomere davon

N-4-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-5-methyl-4-hydroxy-7-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-carbamid und Tautomere davon

N-4-[4-(2,3-Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-5-methyl-4-hydroxy-7-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-carbamid und Tautomere davon

N-4-[4-(Chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-5-methyl-4-hydroxy-7-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-carbamid und Tautomere davon

N-4-[4-(2,3,4,5-Tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-5-methyl-4-hydroxy-7-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-carbamid und Tautomere davon.

23. Verbindungen gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche als Arzneimittel.

24. Pharmazeutische Zusammensetzung umfassend eine oder mehrere Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche und ein pharmazeutisch akzeptables Hilfsmittel.

25. Verwendung einer Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von ZNS-Erkrankungen.

26. Verwendung einer Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Störungen des Urinaltrakts.

27. Verwendung einer Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen aus der Gruppe Psychosen, Schizophrenie, Angststörungen, Zwangsstörungen, Drogenabhängigkeit, depressive Störungen, Arzneimittel-induzierte

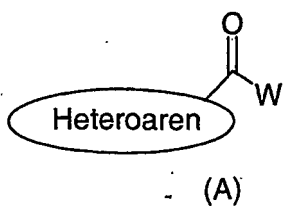
extrapyramidalmotorische Bewegungsstörungen, Morbus Parkinson, Segawa-Syndrom, Tourette-Syndrom, Restless-Leg Syndrom, Schlafstörungen, Übelkeit, kognitive Störungen, männliche erektile Dysfunktion, Hyperprolaktinämie; Hyperprolaktinom, Glaukoma, Hyperaktivitätssyndrom (ADHS), Autismus, Schlaganfall und urinale Inkontinenz.

28. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schizophrenie, depressiven Störungen, L-Dopa oder Neuroleptika-induzierten Bewegungsstörungen, Morbus Parkinson, Segawa-Syndrom, Restless-Leg-Syndrom, Hyperprolaktinämie, Hyperprolaktinom, Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) oder urinale Inkontinenz verwendet werden.

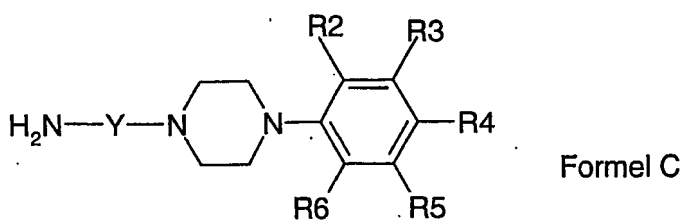
29. Methode zur Behandlung oder Vorbeugung einer ZNS-Erkrankung oder einer Störung des Urinaltrakts bei einem Säuger, gekennzeichnet durch Verabreichung einer oder mehrerer Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-22 oder einer pharmazeutischen Formulierung nach Anspruch 24 an einen Säuger, der einer solchen Behandlung bedarf.

30. Methode nach Anspruch 29, wobei die Erkrankung oder Störung ausgewählt ist aus der Gruppe der Psychosen, Schizophrenie, Angststörungen, Zwangsstörungen, Drogenabhängigkeit, depressive Störungen, Arzneimittel-induzierte extrapyramidalmotorische Bewegungsstörungen, Morbus Parkinson, Segawa-Syndrom, Tourette-Syndrom, Restless-Leg Syndrom, Schlafstörungen, Übelkeit, kognitive Störungen, männliche erektile Dysfunktion, Hyperprolaktinämie, Hyperprolaktinom, Glaukoma, Hyperaktivitätssyndrom (ADHS), Autismus, Schlaganfall und urinale Inkontinenz.

31. Herstellung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-22 durch Umsetzung eines Säurederivats A



mit einer freien Base der allgemeinen Formel C

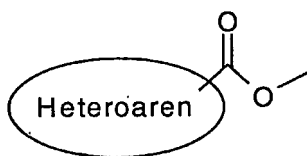


5

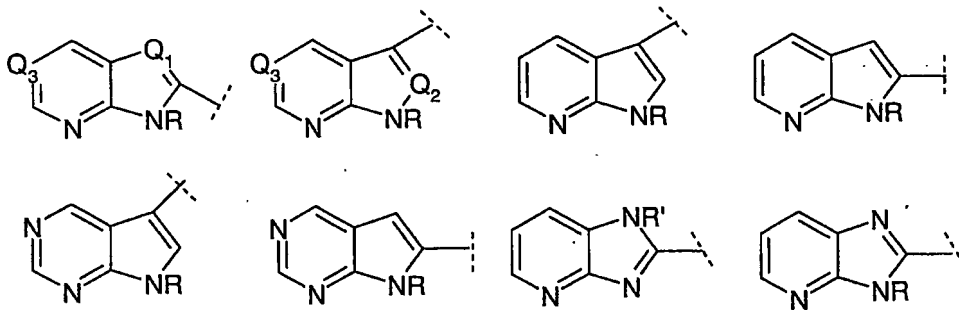
wobei gilt:

W ist ausgewählt aus OH, Cl, Br oder einer Gruppe

10



Heteroaren steht jeweils für eine Gruppe, die ausgewählt ist aus



15

wobei

A, B, Q3 und R jeweils die Bedeutung haben, wie in den vorhergehenden Ansprüchen definiert;

5 Q1 und Q2 jeweils die Bedeutung haben wie in den vorherigen Ansprüchen definiert, aber nicht C-X repräsentieren;

die durchkreuzte Bindung bei den Heteroarenen für eine Bindung der Gruppe – C(O)-W an ein ringbildendes C-Atom des 5er Rings des Heteroarens steht;

10 die Heteroarene ein oder mehrfach mit R1 substituiert sein können, wie in den vorhergehenden Ansprüchen definiert;

15 Y, R2, R3, R4, R5 und R6 jeweils die Bedeutung haben, wie in den vorhergehenden Ansprüchen definiert,

und wobei für den Fall, dass der Substituent W eine Hydroxygruppe ist, die entsprechende Säuregruppe vor der Umsetzung mit der freien Base der allgemeinen Formel C durch Zugabe von einem oder mehreren
20 Aktivierungsreagenzien aktiviert wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2005/012127

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D471/04 C07D487/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 623 618 A (MERCK SHARP & DOHME LTD) 9 November 1994 (1994-11-09) Formel IIa, Beispiele page 2, lines 27-31; claim 3 -----	1-31
P,A	EP 1 552 836 A (IKEDA, JOH-E) 13 July 2005 (2005-07-13) Formel I, paragraphs [0008], [0009] -----	1-31
A	WO 2004/024878 A (GOV'T OF THE U.S.A. AS REPRESENTED BY THE SECRETARY OF THE DEPARTMENT) 25 March 2004 (2004-03-25) Formel I, page 8, line 18 - page 10, line 24 ----- -/-	1-31

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 March 2006

Date of mailing of the international search report

24/03/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rudolf, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/012127

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 496 692 A (FABRICA ESPANOLA DE PRODUCTOS QUIMICOS Y FARMACEUTICOS, S.A.) 29 July 1992 (1992-07-29) Formel I, page 2, lines 38-42 -----	1-31
A	WO 03/028728 A (RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT. (HU)) 10 April 2003 (2003-04-10) Formel I, page 18, lines 1-23; claims 1,8,9,11 -----	1-31
A	EP 0 343 961 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 29 November 1989 (1989-11-29) Formel I, page 3, lines 23-28 -----	1-31
A	NEIL R. CURTIS, JANUSZ J. KULAGOWSKI, PAUL D. LEESON, MARK P. RIDGILL, FRANCES EMMS, STEPHEN B. FREEDMAN, SHIL PATEL, SMITA PATEL: "Synthesis and SAR of 2- and 3-substituted 7-Azaindoles as potential dopamine D4 ligands" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 9, 1999, pages 585-588, XP002371307 compounds 11 -----	1-31
P,A	WO 2004/104001 A (OSI PHARMACEUTICALS, INC; BRADLEY, STUART, EDWARD; KRULLE, THOMAS, MAR) 2 December 2004 (2004-12-02) Formula I, page 3, line 31 - page 5, line 31 -----	1-31
E	WO 2006/001754 A (ASTRAZENECA AB; BERG, STEFAN; HEDSTROEM, JOHAN; HELLBERG, SVEN; SOEDER) 5 January 2006 (2006-01-05) Formel I, page 38, line 18 - page 40, line 6 -----	1-31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2005/012127

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0623618	A	09-11-1994	AU 674373 B2	19-12-1996
			AU 5647094 A	08-09-1994
			BG 99885 A	29-02-1996
			BR 9406128 A	27-02-1996
			CA 2116213 A1	02-09-1994
			CN 1118598 A	13-03-1996
			CZ 9502241 A3	13-03-1996
			FI 954088 A	31-08-1995
			WO 9420497 A1	15-09-1994
			HU 71799 A2	28-02-1996
			JP 2710751 B2	10-02-1998
			JP 6279442 A	04-10-1994
			NO 953406 A	31-10-1995
			NZ 261593 A	25-09-1996
			PL 310443 A1	11-12-1995
			SI 9400091 A	31-12-1994
			SK 106395 A3	06-12-1995
			US 5432177 A	11-07-1995
EP 1552836	A	13-07-2005	CA 2500420 A1	08-04-2004
			WO 2004028540 A1	08-04-2004
			JP 2004123562 A	22-04-2004
			US 2005261306 A1	24-11-2005
WO 2004024878	A	25-03-2004	AU 2003267201 A1	30-04-2004
			CA 2498936 A1	25-03-2004
EP 0496692	A	29-07-1992	ES 2027898 A6	16-06-1992
			JP 4321677 A	11-11-1992
			PT 97510 A	31-01-1992
WO 2003028728	A	10-04-2003	HU 0103987 A2	28-05-2003
EP 0343961	A	29-11-1989	AT 132862 T	15-01-1996
			AU 628341 B2	17-09-1992
			AU 3502589 A	30-11-1989
			CA 1340113 C	03-11-1998
			DE 68925385 D1	22-02-1996
			DE 68925385 T2	15-05-1996
			DK 249989 A	25-11-1989
			ES 2081302 T3	01-03-1996
			FI 892424 A	25-11-1989
			GB 2218988 A	29-11-1989
			GR 3019217 T3	30-06-1996
			HU 53095 A2	28-09-1990
			IE 64151 B1	12-07-1995
			IL 90279 A	30-03-1995
			JP 2015059 A	18-01-1990
			JP 2711284 B2	10-02-1998
			KR 128345 B1	03-04-1998
			NZ 229225 A	21-12-1990
			PT 90633 A	30-11-1989
WO 2004104001	A	02-12-2004	AU 2004240946 A1	02-12-2004
			CA 2525502 A1	02-12-2004
WO 2006001754	A	05-01-2006	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/012127

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

C07D471/04 C07D487/04 A61K31/437 A61K31/519

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

C07D

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 623 618 A (MERCK SHARP & DOHME LTD) 9. November 1994 (1994-11-09) Formel IIa, Beispiele Seite 2, Zeilen 27-31; Anspruch 3	1-31
P,A	EP 1 552 836 A (IKEDA, JOH-E) 13. Juli 2005 (2005-07-13) Formel I, Absätze [0008], [0009]	1-31
A	WO 2004/024878 A (GOV'T OF THE U.S.A. AS REPRESENTED BY THE SECRETARY OF THE DEPARTMENT) 25. März 2004 (2004-03-25) Formel I, Seite 8, Zeile 18 - Seite 10, Zeile 24	1-31
-/--		

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9. März 2006

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

24/03/2006

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Rudolf, M

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 496 692 A (FABRICA ESPANOLA DE PRODUCTOS QUIMICOS Y FARMACEUTICOS, S.A.) 29. Juli 1992 (1992-07-29) Formel I, Seite 2, Zeilen 38-42 -----	1-31
A	WO 03/028728 A (RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT. (HU)) 10. April 2003 (2003-04-10) Formel I, Seite 18, Zeilen 1-23; Ansprüche 1,8,9,11 -----	1-31
A	EP 0 343 961 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 29. November 1989 (1989-11-29) Formel I, Seite 3, Zeilen 23-28 -----	1-31
A	NEIL R. CURTIS, JANUSZ J. KULAGOWSKI, PAUL D. LEESON, MARK P. RIDGILL, FRANCES EMMS, STEPHEN B. FREEDMAN, SHIL PATEL, SMITA PATEL: "Synthesis and SAR of 2- and 3-substituted 7-Azaindoles as potential dopamine D4 ligands" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, Bd. 9, 1999, Seiten 585-588, XP002371307 compounds 11 -----	1-31
P,A	WO 2004/104001 A (OSI PHARMACEUTICALS, INC; BRADLEY, STUART, EDWARD; KRULLE, THOMAS, MAR) 2. Dezember 2004 (2004-12-02) Formula I, Seite 3, Zeile 31 - Seite 5, Zeile 31 -----	1-31
E	WO 2006/001754 A (ASTRAZENECA AB; BERG, STEFAN; HEDSTROEM, JOHAN; HELLBERG, SVEN; SOEDER) 5. Januar 2006 (2006-01-05) Formel I, Seite 38, Zeile 18 - Seite 40, Zeile 6 -----	1-31

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 29, 30
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 29, 30 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/012127

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0623618	A	09-11-1994	AU 674373 B2 19-12-1996
		AU 5647094 A 08-09-1994	
		BG 99885 A 29-02-1996	
		BR 9406128 A 27-02-1996	
		CA 2116213 A1 02-09-1994	
		CN 1118598 A 13-03-1996	
		CZ 9502241 A3 13-03-1996	
		FI 954088 A 31-08-1995	
		WO 9420497 A1 15-09-1994	
		HU 71799 A2 28-02-1996	
		JP 2710751 B2 10-02-1998	
		JP 6279442 A 04-10-1994	
		NO 953406 A 31-10-1995	
		NZ 261593 A 25-09-1996	
		PL 310443 A1 11-12-1995	
		SI 9400091 A 31-12-1994	
		SK 106395 A3 06-12-1995	
		US 5432177 A 11-07-1995	
EP 1552836	A	13-07-2005	CA 2500420 A1 08-04-2004
		WO 2004028540 A1 08-04-2004	
		JP 2004123562 A 22-04-2004	
		US 2005261306 A1 24-11-2005	
WO 2004024878	A	25-03-2004	AU 2003267201 A1 30-04-2004
		CA 2498936 A1 25-03-2004	
EP 0496692	A	29-07-1992	ES 2027898 A6 16-06-1992
		JP 4321677 A 11-11-1992	
		PT 97510 A 31-01-1992	
WO 2003028728	A	10-04-2003	HU 0103987 A2 28-05-2003
EP 0343961	A	29-11-1989	AT 132862 T 15-01-1996
		AU 628341 B2 17-09-1992	
		AU 3502589 A 30-11-1989	
		CA 1340113 C 03-11-1998	
		DE 68925385 D1 22-02-1996	
		DE 68925385 T2 15-05-1996	
		DK 249989 A 25-11-1989	
		ES 2081302 T3 01-03-1996	
		FI 892424 A 25-11-1989	
		GB 2218988 A 29-11-1989	
		GR 3019217 T3 30-06-1996	
		HU 53095 A2 28-09-1990	
		IE 64151 B1 12-07-1995	
		IL 90279 A 30-03-1995	
		JP 2015059 A 18-01-1990	
		JP 2711284 B2 10-02-1998	
		KR 128345 B1 03-04-1998	
		NZ 229225 A 21-12-1990	
		PT 90633 A 30-11-1989	
WO 2004104001	A	02-12-2004	AU 2004240946 A1 02-12-2004
		CA 2525502 A1 02-12-2004	
WO 2006001754	A	05-01-2006	KEINE